



(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift
(10) DE 42 39 440 A 1

(51) Int. Cl. 5:
C 07 D 403/12

C 07 D 471/04
C 07 D 487/04
C 07 D 239/42
C 07 D 239/46
C 07 D 405/12
C 07 D 409/12
C 07 D 413/12
C 07 D 417/12
A 61 K 31/505

// (C07D 403/12,239:46,257:04,235:06) (C07D 471/04,239:00,221:00) (C07D 487/04,239:00,209:00) (C07D 405/12,239:46,307:79) (C07D 409/12,239:46,333:34) (C07D 413/12,239:46,263:32) (C07D 417/12,239:40,277:64)

(30) Unionspriorität: (32) (33) (31)

04.12.91 GB 9125842

(71) Anmelder:

Imperial Chemical Industries PLC, London, GB

(74) Vertreter:

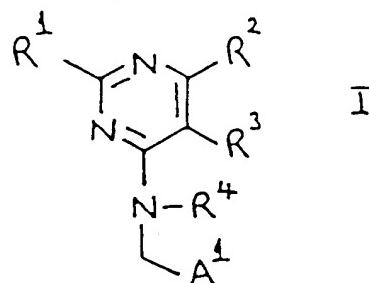
Kneißl, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

(72) Erfinder:

Edwards, Martin Paul; Ratcliffe, Arnold Harry, Macclesfield, Cheshire, GB

(54) Heterocyclische Derivate

(57) Die Erfindung bezieht sich auf pharmazeutisch brauchbare Verbindungen der Formel I



worin R¹, R², R³, R⁴ und A¹ die verschiedensten Bedeutungen besitzen, und auf deren nichtgiftige Salze sowie auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die dieselben enthalten. Die neuen Verbindungen sind brauchbar bei der Behandlung von Zuständen, wie Hypertension und congestives Herzversagen. Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen und Verwendung der Verbindungen in der Medizin.

DE 42 39 440 A 1

DE 42 39 440 A 1

Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich auf neue heterocyclische Derivate und insbesondere neue Pyrimidin-Derivate, welche pharmakologisch brauchbare Eigenschaften besitzen, insofern, als sie zumindest teilweise eine oder mehrere der Wirkungen von Stoffen antagonisieren, die als Angiotensine bekannt sind, was insbesondere für Angiotensin II (nachstehend mit "AII" abgekürzt) gilt. Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen der neuen Verbindungen für die Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen oder medizinischen Zuständen wie Hypertension, congestives Herzversagen und/oder Hyperaldosteronismus bei Warmblütern (einschließlich Menschen), wie auch von anderen Erkrankungen oder medizinischen Zuständen, bei denen das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System eine wesentliche verursachende Rolle spielt. Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen und ihre Verwendung bei der Behandlung einer oder mehrerer der oben erwähnten Erkrankungen oder medizinischen Zustände und bei der Herstellung von neuen pharmazeutischen Mitteln für die Verwendung bei solchen medizinischen Behandlungen.

Die Angiotensine sind Schlüsselmediatoren für das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, welches bei der Kontrolle von Homöostasis und Fluid/Elektrolyt-Balance bei Warmblütern, einschließlich Menschen, involviert ist. Das als AII bekannte Angiotensin wird durch die Wirkung des Angiotensin-Conversionsenzym (ACE) auf Angiotensin I gebildet, welches selbst durch die Wirkung des Enzyms Renin auf das Blutplasmaprotein Angiotensinogen erzeugt wird. AII ist ein kräftiges Spasmogen, insbesondere in der Vasculatur, und es ist bekannt, daß es den Vascularwiderstand und den Blutdruck steigert. Weiterhin ist von den Angiotensinen bekannt, daß sie die Freisetzung von Aldosteron stimulieren und somit eine Vascularcongestion und Hypertension via Natrium- und Fluidretensionsmechanismen ergeben. Bisher gab es die verschiedensten Versuche für eine pharmakologische Intervention in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System für die therapeutische Kontrolle des Blutdrucks und/oder der Fluid/Elektrolyt/Balance, wie z. B. die Inhibierung der Wirkungen von Renin oder ACE. Es besteht aber nach wie vor ein Bedarf für eine alternative Lösung, und zwar wegen der Nebenwirkungen und/oder wegen idiosyncratischen Reaktionen, die mit einem jeden bestimmten therapeutischen Versuch verknüpft sind.

Gewisse Pyrimidine mit einer AII-Antagonistaktivität sind in den Europäischen Patentanmeldungen mit den Veröffentlichungs-Nr. 4 24 317 und 4 65 323 und in der Internationalen Patentanmeldung mit der Veröffentlichungs-Nr. WO 91/15 209 beschrieben. Die EPA 4 75 209 und das USP 51 49 699 (beide wurden nach dem Prioritätstag der vorliegenden Anmeldung veröffentlicht) beschreiben gewisse Pyrimidine bzw. Pyrimidopyrimidine mit einer AII-Antagonistaktivität. In der EPA 4 75 206 ist die Verbindung 4-[N-Butyl-N-(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl)amino]-2,6-dimethylpyrimidin beschrieben.

Es wurde nunmehr gefunden, daß die (weiter unten angegeben) erfundungsgemäßigen Verbindungen überraschenderweise eine oder mehrere der Wirkungen von Stoffen, die als Angiotensine bekannt sind, (und insbesondere von AII) antagonisieren und somit die physiologischen Effekte verringern, die mit deren Anwesenheit in Warmblütern (einschließlich Menschen) verknüpft sind. Dies ist die Grundlage der Erfindung.

Die Erfindung betrifft also Pyrimidin-Derivate der Formel I
(sie ist weiter unten mit anderen durch römische Zahlen bezeichneten chemischen Formeln angegeben)
worin

R¹ ausgewählt ist aus Wasserstoff, (1–8C)Alkyl, (3–8C)Cycloalkyl, Phenyl oder substituiertem (1–4C)Alkyl, wobei letzteres einen oder mehrere Fluoro-Substituenten enthält oder einen (3–8C)Cycloalkyl-, (1–4C)Alkoxy- oder Phenyl-Substituenten trägt;

R² ausgewählt ist aus (1–8C)Alkyl, (3–8C)Cycloalkyl, Phenyl, substituiertem (1–4C)Alkyl, wobei letzteres einen oder mehrere Fluoro-Substituenten enthält oder einen (3–8C)Cycloalkyl-, (1–4C)Alkoxy- oder Phenyl-Substituenten trägt, Halogeno, (1–4C)Alkoxy, Amino oder Alkylamino und Dialkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen;

R³ ausgewählt ist aus Wasserstoff, (1–8C)Alkyl, (3–8C)Cycloalkyl, substituiertem (1–4C)Alkyl, das einen (3–8C)Cycloalkyl-, Amino-, Hydroxy-, (1–4C)Alkoxy-, Carboxy- oder (1–4C)Alkoxy carbonyl-Substituenten trägt oder einen oder mehrere Fluoro-Substituenten enthält, Hydroxy(1–4C)alkoxy, Carboxy, (1–4C)Alkoxy carbonyl, (3–6C)Alkenyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Carbamoyl, (1–4C)Alkanoyl, N-Alkylcarbamoyl und Di-(N-alkyl)carbamoyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Halogeno, Amino, Alkylamino und Dialkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, (1–4C)Alkanoylamino, Phenyl, Phenyl(1–4C)alkyl und Benzoyl, wobei der Benzol-Ring der drei letzten Gruppen gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten trägt, die ausgewählt sind aus (1–4C)Alkyl, (1–4C)Alkoxy, Halogeno, Cyano, Trifluoromethyl, Nitro, Hydroxy, Carboxy, (1–4C)Alkanoylamino, (1–4C)Alkanoyl, Fluoro(1–4C)alkoxy, Hydroxy(1–4C)alkyl, (1–4C)Alkoxy(1–4C)alkyl, Carbamoyl, Alkyl- und Dialkylcarbamoyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Sulfamoyl, N-Alkyl- und Di-(N-alkyl)sulfamoyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, (1–4C)Alkoxy carbonyl, (1–4C)Alkansulfonamido, (1–4C)Alkyl-S(O)_n – [worin n für 0, 1 oder 2 steht], 1H-Tetrazol-5-yl, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Benzyloxycarbonyl, Benzamido und Benzolsulfonamido, wobei der Benzol-Ring der letzten 6 Gruppen gegebenenfalls einen Halogeno-, (1–4C)Alkyl- oder (1–4C)Alkoxy-Substituenten trägt;

R⁴ für Wasserstoff oder (1–4C)Alkyl steht; oder R² und R³ gemeinsam einen Benzol-Ring vervollständigen, wobei der Benzol-Ring gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten trägt, die unabhängig ausgewählt sind aus den oben für R³ definierten Bedeutungen; oder R² und R³ gemeinsam eine (3–6C)Alkenylen-Gruppe, eine (3–6C)Alkylen-Gruppe oder eine (3–6C)Alkylen-Gruppe, worin ein Methylen durch Carbonyl ersetzt ist, bilden;

oder R³ und R⁴ gemeinsam eine Brückengruppe A bilden, die ausgewählt ist aus –CH₂–CH₂–, –CH₂–CH₂–CH₂–, –CO–CH₂–, –CH₂–CO–, –CO–CH₂–CH₂–, –CH₂–CH₂–CO–, –CO–CH=CH– und –CH=CH–CO–, wobei die Brückengruppe A gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten trägt, die unabhängig ausgewählt sind aus (1–4C)Alkyl, substituiertem (1–4C)Alkyl, das einen oder mehrere

Fluoro-Substituenten enthält oder einen (3–8C)Cycloalkyl-, (1–4C)Alkoxy- oder Phenyl-Substituenten trägt, (3–8C)Cycloalkyl, (1–4C)Alkoxy, Halogeno, Carboxy, (1–4C)Alkoxy carbonyl, (3C)Alkenyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, (1–4C)Alkanoyl, (1–4C)Alkyl·S(O)_m – [worin m für 0, 1 oder 2 steht] und Phenylsulfonyl; A¹ für eine Gruppe der Teilformel IIa, IIb oder IIc steht,

worin

(1) in der Teilformel IIa B¹ für eine direkte Bindung oder für Phenyle steht, das gegebenenfalls einen Substituenten trägt, der ausgewählt ist aus (1–4C)Alkyl, (1–4C)Alkoxy, Halogeno, (1–4C)Alkanoyl, Trifluoromethyl, Cyano und Nitro; Ra für Wasserstoff, (1–4C)Alkyl, (1–4C)Alkoxy, Halogeno, Cyano, Trifluoromethyl oder Nitro steht; und Za für 1H-Tetrazol-5-yl, eine Carboxy-Gruppe oder einen in vivo hydrolysierbaren Ester davon, –CO·NH·(1H-Tetrazol-5-yl) oder eine Gruppe der Formel –CO·NH·CO₂R⁸ steht, worin R⁸ für (1–6C)Alkyl, (3–8C)Cycloalkyl, Trifluoromethyl oder Phenyl steht;

(2) in der Teilformel IIb B² für Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe der Formel –NR⁵– steht, worin R⁵ für Wasserstoff oder (1–4C)Alkyl steht; Zb eine der oben für Za definierten Bedeutungen besitzt; B³ für Phenyl steht, das gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten trägt, die unabhängig ausgewählt sind aus (1–4C)Alkyl, (1–4C)Alkoxy und Halogeno; und Rb und Rc unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, (1–4C)Alkyl, (1–4C)Alkoxy und Halogeno; und

(3) in der Teilformel IIc Zc für 1H-Tetrazol-5-yl, Carboxy oder einen in vivo hydrolysierbaren Ester davon oder eine Gruppe der Formel CF₃SO₂NH– steht; Rd ausgewählt ist Wasserstoff, (1–4C)Alkyl, (1–4C)Alkoxy, Halogeno, Trifluormethyl, Cyano und Nitro; X¹ für Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe der Formel –NR⁶– steht, worin R⁶ für Wasserstoff oder (1–4C)Alkyl steht; und X² für Stickstoff oder eine Gruppe der Formel –C(R⁷)= steht, worin R⁷ für Wasserstoff, (1–4C)Alkyl, das gegebenenfalls einen oder mehrere Fluoro-Substituenten enthält, Carbamoyl oder N-Alkyl- oder Di-(N-alkyl)carbamoyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Halogeno, Cyano, (1–4C)Alkoxy carbonyl oder (1–4C)Alkanoyl steht;

wobei die Phenyl-Teile von R¹, R² oder R⁸ oder von einem fakultativen Substituenten an der Brückengruppe A unsubstituiert sein kann oder einen oder zwei Substituenten tragen kann, die unabhängig ausgewählt sind aus (1–4C)Alkyl, (1–4C)Alkoxy, Halogeno, Cyano und Trifluoromethyl;

sowie die nichtgiftigen Salze davon;

wobei jedoch die Verbindung 4-[N-Butyl-N-(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl)amino]-2,6-dimethylpyrimidin ausgeschlossen ist.

Es wird darauf hingewiesen, daß je nach der Natur der Substituenten gewissen Verbindungen der Formel I ein oder mehrere chirale Zentren besitzen können und deshalb in einer oder mehreren racemischen oder optisch aktiven Formen isoliert werden können. Es ist weiterhin darauf hinzuweisen, daß die Erfindung jede Form einer solchen Verbindung der Formel I umfaßt, welche die oben erwähnten brauchbaren pharmakologischen Eigenschaften besitzt. Es ist allgemein bekannt, wie optisch aktive Formen hergestellt werden können, beispielsweise durch Synthese aus geeigneten chiralen Zwischenprodukten, und wie ihre pharmakologischen Eigenschaften bestimmt werden können, beispielsweise durch die weiter unten angegebenen Standardtests.

Es wird darauf hingewiesen, daß allgemeine Ausdrücke wie "Alkyl" sowohl gerade als verzweigte Varianten umfassen, wenn dies die Anzahl der Kohlenstoffatome zuläßt. Wenn jedoch von einem besonderen Radikal, wie z. B. "Propyl" gesprochen wird, dann ist darunter nur die geradkettige Variante zu verstehen. Verzweigtkettige Varianten, wie z. B. Isopropyl, werden speziell bezeichnet, wenn dies beabsichtigt ist. Die gleiche Konvention gilt auch für andere Radikale.

Spezielle Werte für R¹ oder R² sind beispielsweise:

für Alkyl: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, Pentyl oder Hexyl;

für Cycloalkyl: Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl; für Alkyl, das einen oder mehrere Fluoro-Substituenten enthält: Fluoromethyl, Trifluoromethyl, 2,2,2-Trifluoroethyl oder Pentafluoroethyl;

für Alkyl, das einen Cycloalkyl-, (1–4C)-Alkoxy- oder Phenyl-Substituenten trägt: Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cyclopentylethyl, 2-Methoxyethyl, 2-Ethoxyethyl, Benzyl, 1-Phenylethyl oder 2-Phenylethyl.

Spezielle Werte für R² sind beispielsweise:

für Halogeno: Fluoro, Chlоро, Bromo oder Jodo;

für Alkoxy: Methoxy oder Ethoxy;

für Alkylamino oder Dialkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen: Methylamino, Ethylamino, Butylamino, Dimethylamino, Diethylamino oder Dipropylamino.

Spezielle für R³ sind beispielsweise:

für Alkyl: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, Pentyl oder Hexyl;

für Cycloalkyl: Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl; für Alkyl, das einen Cycloalkyl-, Amino-, Hydroxy-, Alkoxy-, Carboxy- oder Alkoxy carbonyl-Substituenten trägt:

Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cyclopentylethyl, Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 2-Hydroxyethyl, Aminomethyl, 2-Aminoethyl, Methoxyethyl, 2-Methoxyethyl, 2-Ethoxyethyl, Carboxymethyl, 1-Carboxyethyl, 2-Carboxyethyl, Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylmethyl, 2-Methoxycarbonylethyl oder 2-Ethoxycarbonylethyl;

für Alkyl, das einen oder mehrere Fluoro-Substituenten enthält: Fluoromethyl, Trifluoromethyl, 2,2,2-Trifluoroethyl oder Pentafluoroethyl;

für Hydroxylalkoxy: Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 2-Hydroxyethyl oder 3-Hydroxypropyl;

für Alkoxy carbonyl: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder Propoxycarbonyl;

für Alkenyloxycarbonyl: Allyloxycarbonyl, 2-Methyl-2-propenoxy carbonyl oder 3-Methyl-3-butenoxy carbonyl;

für Alkanoyl: Formyl, Acetyl oder Butyryl;

für N-Alkylcarbamoyl: N-Methyl- oder N-Ethylcarbamoyl;

- für Di-(N-alkyl)carbamoyl: N,N-Dimethylcarbamoyl oder N,N-Diethylcarbamoyl;
 für Halogeno: Fluoro, Chloro, Bromo oder Jodo;
 für Alkylamino: Methylamino, Ethylamino oder Butylamino;
 für Dialkylamino: Dimethylamino, Diethylamino oder Dipropylamino;
- 5 für Alkanoylamino: Formamido, Acetamido oder Propionamido;
 für Phenylalkyl: Benzyl, 1-Phenylethyl oder 2-Phenylethyl.
 Ein spezieller Wert für R⁴, R⁵ oder R⁶, wenn es für Alkyl steht, ist beispielsweise Methyl, Ethyl oder Propyl.
- Spezielle Werte für fakultative Substituenten an R³, wenn es für Phenyl, Phenyl(1–4C)alkyl oder Benzoyl steht, oder für fakultative Substituenten an R² und R³, wenn sie gemeinsam einen Benzol-Ring vervollständigen, sind beispielsweise:
- 10 für Alkyl: Methyl und Ethyl;
 für Alkoxy: Methoxy und Ethoxy;
 für Halogeno: Chloro, Bromo und Jodo;
 für Alkanoylamino: Formamido, Acetamido und Propanamido;
- 15 für Alkanoyl: Formyl, Acetyl und Butyryl;
 für Fluoroalkoxy: Trifluoromethoxy, 2-Fluoroethoxy, 2,2,2-Trifluoroethoxy und 3,3,3-Trifluoropropoxy;
 für Hydroxyalkyl: Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl und 2-Hydroxyethyl;
 für Alkoxyalkyl: 2-Methoxyethyl und 2-Ethoxyethyl;
 für N-Alkylcarbamoyl: N-Methyl und N-Ethylcarbamoyl;
- 20 für Di-(N-alkyl)carbamoyl: N,N-Dimethylcarbamoyl und N,N-Diethylcarbamoyl;
 für N-Alkylsulfamoyl: N-Methyl- und N-Ethylsulfamoyl;
 für Di-(N-alkyl)sulfamoyl: N,N-Dimethylsulfamoyl und N,N-Diethylsulfamoyl;
 für Alcoxycarbonyl: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Propoxycarbonyl;
 für Alkansulfonamido: Methansulfonamido und Ethansulfonamido;
- 25 für Alkylthio: Methylthio und Ethylthio;
 für Alylsulfinyl: Methylsulfinyl und Ethylsulfinyl;
 für Alkylsulfonyl: Methylsulfonyl und Ethylsulfonyl;
 für Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Benzyloxycarbonyl, Benzamido und Benzolsulfonamido, das gegebenenfalls einen Substituenten trägt: Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Benzyloxycarbonyl, Benzamido und Benzolsulfonamido, das gegebenenfalls einen Fluoro-, Chlоро-, Methyl-, Ethyl-, Methoxy- oder Ethoxy Substituenten trägt.
- 30 Spezielle Werte für R² und R³ gemeinsam sind beispielsweise:
 für (3–6C)Alkylen: Trimethylen, Tetramethylen oder Pentamethylen;
 für (3–6C)Alkenylen: 1-Propenylen, 2-Propenylen, 1-Butenylen, 2-Butenylen oder 3-Butenylen;
 für (3–6C)Alkylen, bei dem eine Methylen-Gruppe durch eine Carbonyl-Gruppe substituiert ist: 1-Oxopropylen, 3-Oxopropylidien, 1-Oxobutyliden oder 4-Oxobutyliden.
- 35 Spezielle Werte für fakultative Substituenten an R³ und R⁴, wenn sie gemeinsam eine Brückengruppe A bilden, sind beispielsweise:
 für Alkyl: Methyl und Ethyl;
 für Alkyl, das einen oder mehrere Fluoro-Substituenten enthält: Fluoromethyl, Trifluoromethyl, 2,2,2-Trifluoroethyl und Pentafluoroethyl;
- 40 für Alkyl, das einen Cycloalkyl-, (1–4C)Alkoxy- oder Phenyl-Substituenten trägt: Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cyclopentylethyl, 2-Methoxyethyl, 2-Ethoxyethyl, Benzyl, 1-Phenylethyl und 2-Phenylethyl;
 für Cycloalkyl: Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl;
- 45 für Alkoxy: Methoxy, Ethoxy und Propoxy;
 für Halogeno: Fluoro, Chloro, Bromo und Jodo;
 für Alcoxycarbonyl: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Propoxycarbonyl;
 für Alkenyloxycarbonyl: Allyloxycarbonyl, 2-Methyl-2-propenoxyoxycarbonyl und 3-Methyl-3-butenyloxycarbonyl;
- 50 für Alkanoyl: Formyl, Acetyl und Butyryl;
 für Alkylthio: Methylthio und Ethylthio;
 für Alkylsulfinyl: Methylsulfinyl und Ethylsulfinyl;
 für Alkylsulfonyl: Methylsulfonyl und Ethylsulfonyl.
- 55 Spezielle Werte für Ra, Rb, Rc, Rd oder einen fakultativen Substituenten an B¹, wenn dieses für Phenylene steht, oder einen oder mehrere fakultative Substituenten an B³ sind beispielsweise:
 für Alkyl: Methyl oder Ethyl;
 für Alkoxy: Methoxy oder Ethoxy;
 für Halogeno: Fluoro, Chloro oder Bromo.
- 60 Spezielle Werte für einen Alkanoyl-Substituenten an B¹, wenn es für Phenylene steht, sind beispielsweise Formyl, Acetyl oder Propionyl.
- 65 Spezielle Werte für Za, Zb oder Zc, wenn es für einen in vivo hydrolyzierbaren Ester steht, sind beispielsweise Ester, die sich von einem (1–6C)Alkanol, wie z. B. Methanol oder Ethanol, oder von Phenol, Glycerin oder dergleichen ableiten.
- 70 Spezielle Werte für R⁸ sind beispielsweise:
 für Alkyl: Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder Pentyl;
 für Cycloalkyl: Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.
- 75 Spezielle Werte für R⁷ sind beispielsweise:
 für Alkyl: Methyl und Ethyl;

für Alkyl, das einen oder mehrere Fluoro-Substituenten enthält: Fluoromethyl, Trifluoromethyl, 2,2,2-Trifluoroethyl und Pentafluoroethyl;
 für N-Alkylcarbamoyl: N-Methyl- und N-Ethylcarbamoyl;
 für Di-(N-alkyl)carbamoyl: N,N-Dimethylcarbamoyl und N,N-Diethylcarbamoyl;
 für Halogeno: Fluoro, Chlоро, Bromo oder Jodo;
 für Alkoxycarbonyl: Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl;
 für Alkanoyl: Formyl, Acetyl oder Propionyl.

5

Spezielle Werte für fakultative Substituenten, die an Phenyl-Teilen von R¹, R² oder R⁸ oder an Brückengruppen A anwesend sein können, sind beispielsweise:
 für Halogeno: Fluoro, Chlоро und Bromo;
 für Alkyl: Methyl und Ethyl;
 für Alkoxy: Methoxy und Ethoxy.

10

Bevorzugte Werte für R¹ oder R² sind beispielsweise Methyl, Ethyl oder Propyl.

Bevorzugte Werte für R³ sind beispielsweise Wasserstoff, Halogeno (insbesondere Jodo) oder Phenyl(1–4C)alkyl.

15

Bevorzugte Werte für R⁴ sind beispielsweise Wasserstoff oder Methyl.

Bevorzugte Werte für R² und R³, wenn sie gemeinsam Alkylen bilden, sind beispielsweise Trimethylen oder Tetramethylen.

Bevorzugte Werte für R³ und R⁴, wenn sie gemeinsam eine Brückengruppe A bilden, sind beispielsweise –CH=CH—CO—, –CH₂—CH₂—CH₂— oder –CH₂—CH₂—CO—.

20

Ein bevorzugter Wert für A¹ ist beispielsweise eine Gruppe der Teilformel IIa.

Ein bevorzugter Wert für B¹ ist beispielsweise eine p-Phenylengruppe.

Bevorzugte Werte für Za, Zb oder Zc sind beispielsweise Carboxy oder 1H-Tetrazol-5-yl.

Ein besonders bevorzugter Wert für Za liegt dann vor, wenn es in ortho-Stellung zu B¹ gebunden ist. Ein besonders bevorzugter Wert für Za ist 1H-Tetrazol-5-yl.

25

Ein besonders bevorzugter Wert für B² ist beispielsweise Sauerstoff.

Eine besonders bevorzugte Kombination von Werten liegt dann vor, wenn R¹ und R² beide für Alkyl stehen.

Eine bevorzugte Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I umfaßt diejenigen Verbindungen der Formel I, worin A¹ für eine Gruppe der Teilformel IIa steht, worin Za für 1-H-Tetrazol-5-yl oder Carboxy steht und R¹, R², R³, R⁴, Ra und B¹ die oben angegebenen Werte besitzen. Hierunter fallen auch die nichtgiftigen Salze davon. Speziell bevorzugt innerhalb dieser Gruppe sind diejenigen Verbindungen, worin Za für eine 1-H-Tetrazol-5-yl-Gruppe steht, und insbesondere dann, wenn sie in ortho-Stellung zu B¹ gebunden ist.

30

Spezielle Gruppen von neuen erfindungsgemäßen Verbindungen sind beispielsweise Verbindungen der Formel I, worin

(1) R³ für Halogeno steht und R¹, R², R⁴ und A¹ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

35

(2) R³ für (1–4C)Alkoxy carbonyl steht und R¹, R², R⁴ und A¹ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

(3) R³ für Benzoyl steht, das gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten trägt, die unabhängig ausgewählt sind aus (1–4C)Alkyl, (1–4C)Alkoxy, Halogeno, Cyano, Trifluoromethyl, Nitro, Hydroxy, Carboxy, (1–4C)Alkanoylamino, (1–4C)Alkanoyl, Fluoro(1–4C)alkoxy, Hydroxy(1–4C)alkyl, (1–4C)Alkoxy(1–4C)alkyl, Carbamoyl, Alkyl- oder Dialkylcarbamoyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Sulfamoyl, Alkyl- oder Dialkylsulfamoyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, (1–4C)Alkoxy carbonyl, (1–4C)alkansulfonamido, (1–4C)Alkyl·S(O)_n— [worin n für 0, 1 oder 2 steht], 1H-Tetrazol-5-yl, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Benzyloxycarbonyl, Benzamido und Benzolsulfonamido, wobei der Benzol-Teil der letzten 6 Gruppen gegebenenfalls einen Halogeno-, (1–4C)Alkyl- oder (1–4C)Alkoxy-Substituenten trägt; und R¹, R², R⁴ und A¹ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

40

(4) R³ für Phenyl steht, das gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten trägt, die unabhängig ausgewählt sind aus (1–4C)Alkyl, (1–4C)Alkoxy, Halogeno, Cyano, Trifluoromethyl, Nitro, Hydroxy, Carboxy, (1–4C)Alkanoylamino, (1–4C)Alkanoyl, Fluoro(1–4C)alkoxy, Hydroxy(1–4C)alkyl, (1–4C)Alkoxy(1–4C)alkyl, Carbamoyl, Alkyl- oder Dialkylcarbamoyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Sulfamoyl, Alkyl- oder Dialkylsulfamoyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, (1–4C)Alkoxy carbonyl, (1–4C)alkansulfonamido, (1–4C)Alkyl·S(O)_n— [worin n für 0, 1 oder 2 steht], 1H-Tetrazol-5-yl, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Benzyloxycarbonyl, Benzamido und Benzolsulfonamido, wobei der Benzol-Teil der letzten 6 Gruppen gegebenenfalls einen Halogeno-, (1–4C)Alkyl- oder (1–4C)Alkoxy-Substituenten trägt; und R¹, R², R⁴ und A¹ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

45

(5) R² und R³ gemeinsam eine (3–6C)Alkylen-Gruppe bilden und R¹, R⁴ und A¹ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen; oder

50

(6) R³ und R⁴ gemeinsam eine Brückengruppe A gemäß obiger Definition bilden und R¹, R² und A¹ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

55

Weitere spezielle Gruppen von neuen erfindungsgemäßen Verbindungen sind beispielsweise Verbindungen der Formel I, worin

(7) R³ für Phenyl(1–4C)alkyl steht, das gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten trägt, die unabhängig ausgewählt sind aus (1–4C)Alkyl, (1–4C)Alkoxy, Halogeno, Cyano, Trifluoromethyl, Nitro, Hydroxy, Carboxy, (1–4C)Alkanoylamino, (1–4C)Alkanoyl, Fluoro(1–4C)alkoxy, Hydroxy(1–4C)alkyl, (1–4C)Alkoxy(1–4C)alkyl, Carbamoyl, Alkyl- oder Dialkylcarbamoyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Sulfamoyl, Alkyl- oder Dialkylsulfamoyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, (1–4C)Alkoxy carbonyl, (1–4C)alkansulfonamido, (1–4C)Alkyl·S(O)_n— [worin n für 0, 1 oder 2 steht], 1H-Tetrazol-5-yl, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Benzyloxycarbonyl, Benzamido und Benzolsulfonamido, wobei der Benzol-Teil der letzten 6 Gruppen gegebenenfalls einen Halogeno-, (1–4C)Alkyl- oder (1–4C)Alkoxy-Substituenten trägt; und R¹, R², R⁴ und A¹ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen; oder

60

(8) R³ und R⁴ gemeinsam eine Brückengruppe –CH₂—CH₂— oder –CH₂—CH₂—CH₂— bilden (wovon die

65

letztere von besonderem Interesse ist) und R¹, R² und A¹ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

Erfnungsgemäße Verbindungen von besonderem Interesse sind beispielsweise die speziellen Ausführungsformen der beigefügten Beispiele, insbesondere die Verbindungen der Beispiele 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9 und 10. Diese Verbindungen oder die nichtgiftigen Salze davon stellen eine weitere Erscheinungsform der Erfindung dar.

- 5 Zwar können alle Verbindungen der Formel I Salze mit geeigneten Säuren bilden, aber es wird darauf hingewiesen, daß diejenigen Verbindungen der Formel I, worin Za, Zb oder Zc für etwas anderes als eine Ester-Gruppe steht, oder worin R³ oder die Brückengruppe A eine Carboxy-Gruppe trägt, Salze mit Basen wie auch mit Säuren bilden können. Besonders geeignete nichtgiftige Salze für die oben erwähnten Verbindungen sind auch beispielsweise Salze mit Basen, die physiologisch zulässige Kationen liefern, z. B. Alkalimetallsalze 10 (wie z. B. Natrium und Kaliumsalze), Erdalkalimetallsalz (wie z. B. Magnesium- und Calciumsalze), Aluminium- und Ammoniumsalze, wie auch Salze mit geeigneten organischen Basen, wie z. B. mit Ethanolamin, Methylamin, Diethylamin oder Triethylamin, und auch Salze mit Säuren, die physiologisch zulässige Anionen bilden, wie z. B. Salze mit Mineralsäuren, beispielsweise mit Halogenwasserstoffen (z. B. Chlorwasserstoff und Bromwasserstoff), Schwefel- und Phosphorsäure, und mit starken organischen Säuren, wie z. B. p-Toluolsulfon- und Methansulfonsäure.

15 Die Verbindungen der Formel I können durch Standardverfahren der organischen Chemie hergestellt werden, die in der Technik für die Herstellung von strukturell analogen Verbindungen allgemein bekannt sind. Diese Verfahren stellen eine weitere Erscheinungsform der Erfindung dar. Sie umfassen beispielsweise die folgenden Verfahren, bei denen die allgemeinen Radikale die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sofern nichts 20 anderes angegeben ist.

- 25 a) Für solche Verbindungen, worin A¹ für eine Gruppe der Teilformel IIa, IIb oder IIc steht, worin Za, Zb bzw. Zc für Carboxy stehen, wird ein Carbonsäure-Derivat der Formel IIIa, IIIb oder IIIc, worin Qa, Qb bzw. Qc geschützte Carboxy-Gruppen sind, die ausgewählt sind aus (1–6C)Alkoxy carbonyl (insbesondere Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy- oder t-Butoxycarbonyl), Phenoxy carbonyl, Benzyloxy carbonyl und Carbamoyl, in ein Carboxy-Derivat umgewandelt.

30 Die Umwandlung kann beispielsweise durch Hydrolyse ausgeführt werden, zweckmäßig in Gegenwart einer geeigneten Base, wie z. B. einem Alkalimetallhydroxid, z. B. Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid. Die Hydrolyse wird im allgemeinen in Gegenwart eines geeigneten wäßrigen Lösungs- oder Verdünnungsmittels ausgeführt, beispielsweise in einem wäßrigen (1–4C)Alkanol, z. B. Methanol oder Ethanol. Sie kann aber auch in einem Gemisch aus einem wäßrigen und einem nichtwäßrigen Lösungsmittel, wie z. B. Wasser und Toluol, unter Verwendung eines üblichen Phasentransferkatalysators mit quaternärem Ammonium ausgeführt werden. Die Hydrolyse wird im allgemeinen bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 0 bis 120°C ausgeführt, je nach der Reaktivität der Gruppe Qa, Qb oder Qc. Im allgemeinen gilt, wenn Qa, Qb oder Qc für Carbamoyl steht, dann sind Temperaturen im Bereich 40 bis 120°C für die Durchführung der Hydrolyse erforderlich.

35 Wenn alternativ Qa, Qb oder Qc für Benzyloxy carbonyl steht, dann kann die Umwandlung auch durch Hydrogenolyse ausgeführt werden, beispielsweise unter Verwendung von Wasserstoff mit 1 bis 3 bar in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, z. B. Palladium auf Holzkohle oder Calciumsulfat, und zwar in einem geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittel, z. B. einem (1–4C)Alkanol (typischerweise Ethanol oder 2-Propanol), und bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 0 bis 40°C.

40 Wenn außerdem Qa, Qb oder Qc für t-Butoxycarbonyl steht, dann kann die Umwandlung auch durch Hydrolyse bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 0 bis 100°C in Gegenwart eines stark sauren Katalysators, wie z. B. Trifluoroessigsäure, ausgeführt werden. Die Hydrolyse kann entweder in einem Überschuß der Säure oder in Gegenwart eines geeigneten Verdünnungsmittels, wie z. B. Tetrahydrofuran, t-Butylmethyl-ether oder 1,2-Dimethoxyethan, ausgeführt werden.

- 45 b) Für solche Verbindungen der Formel I, worin A¹ für eine Gruppe der Teilformel IIa, IIb oder IIc steht, worin Za, Zb bzw. Zc für Tetrazolyl stehen, wird eine Verbindung der Formel IVa, IVb oder IVc, worin La, Lb bzw. Lc für geeignete Schutzgruppen stehen, wie z. B. Trityl, Benzhydryl, Trialkylzinn (z. B. Trimethylzinn oder Tributylzinn) oder Triphenylzinn, die an einen Stickstoff des Tetrazolyl-Teils gebunden sind, einer Schutzgruppenabspaltung unterworfen.

50 Die für die Schutzgruppenabspaltung verwendeten Reaktionsbedingungen hängen notwendigerweise von der Natur der Gruppe La, Lb oder Lc ab. Wenn sie beispielsweise aus Trityl, Benzhydryl, Trialkylzinn oder Triphenylzinn besteht, dann umfassen die Zersetzungsbedingungen beispielsweise eine sauer katalysierte Hydrolyse in einer Mineralsäure (z. B. wäßrige Salzsäure), zweckmäßig in einem wäßrigen Lösungsmittel (wie z. B. wäßriges Dioxan oder 2-Propanol). Alternativ kann eine Trityl- oder Benzhydryl-Gruppe durch Hydrogenolyse entfernt 55 werden, beispielsweise wie es bei (a) oben für die Umwandlung von Benzyloxy carbonyl in Carboxy beschrieben wurde.

Verbindungen der Formel IVa, IVb oder IVc, worin La, Lb bzw. Lc für Trialkylzinn oder Triphenylzinn stehen, können beispielsweise dadurch erhalten werden, daß man ein Nitril der Formel IXa, IXb bzw. IXc mit einem Trialkylzinnazid, wie z. B. Tributylzinnazid, bzw. Triphenylzinnazid umsetzt. Die Reaktion wird zweckmäßig in einem geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittel, wie z. B. Toluol oder Xylol, und bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 50 bis 150°C ausgeführt. Nitrile der Formel IXa, IXb oder IXc können beispielsweise dadurch erhalten werden, daß man ein 4-Aminopyrimidin der Formel V, worin R¹ und R² für etwas anderes als Wasserstoff stehen, mit einem Nitril der Formel Xa, Xb bzw. Xc, worin Hal. für eine geeignete Austrittsgruppe steht, wie z. B. Chlоро, Bromo, Jodo, Methansulfonyloxy oder p-Toluolsulfonyloxy, alkyliert, wobei man ähnliche Bedingungen verwendet, wie sie weiter unten beim Verfahren (c) beschrieben sind. Die nötigen Verbindungen der Formel Xa, Xb oder Xc wie auch diejenigen der Formel VIIa, VIIb, VIIc, VIIIa, VIIIb oder VIIIc, die hier beschrieben wurden, können beispielsweise so hergestellt werden, wie es in den europäischen Patentanmeldungen 2 53 310, 2 91 969, 4 53 210, 4 34 249, 4 30 709 und 4 29 257 sowie in der internationalen Patentmeldung

WO 91/11 999 beschrieben ist.

Die Nitrile der Formel IXa, IXb oder IXc können auch beispielsweise durch Umsetzung eines Pyrimidins der Formel VI, worin Y¹ für eine geeignete Austrittsgruppe (wie z. B. Chloro, Bromo, Jodo, Methansulfonyl, Methansulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy oder Trifluoromethansulfonyloxy) steht, mit einem Amin der Formel XIa, XIb bzw. XIc erhalten werden, wobei ähnliche Bedingungen verwendet werden, wie sie im weiter unten angegebenen Verfahren (d) beschrieben sind. 5

Die Amine der Formel XIa, XIb oder XIc können durch Standardverfahren erhalten werden, beispielsweise aus den entsprechenden Verbindungen der Formel Xa, Xb oder Xc durch Umsetzung mit dem entsprechenden Amin der Formel R⁴NH₂, wobei übliche Bedingungen verwendet werden. 10

Alternativ können Verbindungen der Formel IVa, IVb oder IVc beispielsweise dadurch erhalten werden, daß man ein Pyrimidin der Formel VI, worin Y¹ die oben angegebene Bedeutung besitzt, mit einem Amin der Formel XIIa, XIIb bzw. XIIc unter ähnlichen Bedingungen umsetzt, wie sie weiter unten beim Verfahren (d) beschrieben sind. Die Amine der Formel XIIa, XIIb oder XIIc können beispielsweise aus den entsprechenden Verbindungen der Formel VIIIA, VIIIB bzw. VIIIC erhalten werden, und zwar durch Umsetzung mit dem entsprechenden Amin der Formel R⁴NH₂, wobei Standardbedingungen verwendet werden. 15

c) Für Verbindungen der Formel I wird ein Aminopyrimidin der Formel V mit einer Verbindung der Formel VIIa, VIIb oder VIIc, worin Ha1. für eine geeignete Austrittsgruppe steht, wie z. B. Chloro, Bromo, Jodo, Methansulfonyloxy oder p-Toluolsulfonyloxy, alkyliert. 20

Die Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart einer geeigneten nicht-nucleophilen Base ausgeführt, beispielsweise einem Alkalimetall-tert-butoxid, z. B. Natrium- oder Kalium-tert-butoxid, einem Alkalimetallhydrid, z. B. Natriumhydrid, oder einem Alkalimetallcarbonat, z. B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder einer organischen Base, z. B. Diisopropylethylamin oder 4-Dimethylaminopyridin. Die Reaktion wird zweckmäßig in einem geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittel, wie z. B. einem (1–4C)Alkanol, z. B. Methanol oder Ethanol, oder in einem polaren Lösungsmittel, z. B. N,N-Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon, bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 10 bis 100°C ausgeführt. Wenn bei der Durchführung des Verfahrens (c) im Ausgangsmaterial Za, Zb oder Zc eine saure Gruppe vorliegt, dann sind im allgemeinen zwei molekulare Äquivalente einer geeigneten Base erforderlich, wogegen, wenn Za, Zb oder Zc keine saure Gruppe trägt, im allgemeinen die Anwesenheit eines molekularen Äquivalents einer geeigneten Base ausreicht. 25

Das Verfahren (c) ist besonders geeignet für die Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin Za, Zb oder Zc eine Estergruppe ist, beispielsweise wenn Za, Zb oder Zc für einen (1–6C)Alkyl-, Benzyl- oder Phenoxyester steht, welche Verbindungen auch Ausgangsmaterialien der Formel IIIa, IIIb bzw. IIIc für die bei (a) oben beschriebenen Reaktionen sind. In ähnlicher Weise können unter Verwendung eines analogen Verfahrens, aber ausgehend von der entsprechenden Verbindung der Formel VIIIA, VIIIB oder VIIIC, die Ausgangsmaterialien der Formel IVa, IVb bzw. IVc für das Verfahren (b) erhalten werden. 30

Viele der Aminopyrimidine der Formel V sind bereits bekannt. Die übrigen können durch Analogie hierzu hergestellt werden, wobei in der Technik allgemein bekannte Standardverfahren der organischen Chemie verwendet werden, wie sie beispielsweise in Standardwerken über heterocyclische Chemie beschrieben sind, z. B. in "Chemistry of Heterocyclic Compounds" herausgegeben von Weissberger, oder wie es im Schema 1 erläutert ist. 35

(d) Für Verbindungen der Formel I wird ein heterocyclisches Derivat der Formel VI, worin Y¹ für eine geeignete Austrittsgruppe (wie z. B. Chloro, Bromo, Jodo, Methansulfonyl, Methansulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy oder Trifluoromethansulfonyloxy) steht, mit einem Amin der Formel XIIIa, XIIIb oder XIIIc umgesetzt. 40

Die Reaktion wird gegebenenfalls in Anwesenheit einer geeigneten Base, wie z. B. einem Alkalimetallcarbonat oder -bicarbonat, z. B. Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -bicarbonat, oder einer organischen Base, wie z. B. einem tertiären Amin, z. B. Triethylamin, ausgeführt. Die Reaktion wird zweckmäßig in einem geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittel, wie z. B. einem (1–4C)Alkanol, z. B. Methanol, Ethanol oder Butanol, einem nichtpolaren Lösungsmittel, wie z. B. Dioxan oder Diphenylether, oder einem polaren Lösungsmittel, wie z. B. N,N-Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon, und üblicherweise bei einer Temperatur im Bereich von 40 bis 180°C ausgeführt. 45

Heterocyclische Derivate der Formel VI, worin Y¹ für Halogeno steht, können beispielsweise dadurch erhalten werden, daß man die entsprechenden 4-Pyrimidone halogeniert, die selbst bereits bekannt sind oder die durch Analogie hierzu unter Verwendung solcher Verfahren hergestellt werden, die in der Technik bekannt sind und die in Standardwerken über die organische Chemie beschrieben sind, wie z. B. in "Chemistry of Heterocyclic Compounds", herausgegeben von Weissberger. Beispielsweise können die Verbindungen der Formel VI dadurch erhalten werden, daß man das entsprechende 4-Pyrimidon mit Phosphoroxichlorid in Abwesenheit eines Lösungsmittels oder in Anwesenheit eines inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittels, wie z. B. Toluol oder Dioxan, und bei einer Temperatur im Bereich von 60 bis 110°C umsetzt. Verbindungen der Formel VII, worin Y¹ für Methansulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy oder Trifluoromethansulfonyloxy steht und R¹ und R³ für etwas anderes als Wasserstoff stehen, können beispielsweise dadurch erhalten werden, daß man das entsprechende 4-Pyrimidon mit dem entsprechenden Sulfonylchlorid unter Standardbedingungen acyliert. Verbindungen der Formel VI, worin Y¹ für Methansulfonyl steht, können durch Alkylierung des entsprechenden Mercaptopyrimidins erhalten werden, das selbst bekannt ist oder durch Analogie hiermit erhalten werden kann, worauf sich eine Oxidation unter Standardbedingungen anschließt. Die Amine der Formel XIIIa, XIIIb und XIIIc können beispielsweise aus der entsprechenden Verbindung der Formel VIIA, VIIIB bzw. VIIIC erhalten werden, und zwar durch Umsetzung mit dem entsprechenden Amin der Formel R⁴NH₂, wobei Standardbedingungen verwendet werden. 50

(e) Für Verbindungen der Formel Ia, worin A¹ für eine Gruppe der Teilstruktur IIc steht, worin Zc für eine Gruppe der Formel CF₃SONH – steht, wird eine Verbindung der Formel XIV mit Trifluoromethansulfonsäure- 55 60 65

anhydrid umgesetzt.

Die Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart einer Base, wie z. B. Triethylamin, und zweckmäßig in einem geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittel, wie z. B. Dichloromethan, und bei einer Temperatur im Bereich von -78°C bis Raumtemperatur ausgeführt. Die Verbindungen der Formel XIV können dadurch erhalten werden, daß man eine Verbindung der Formel V mit einer Verbindung der Formel XV (welche selbst unter Verwendung von Verfahren erhalten werden kann, die zu denjenigen analog sind, die in EPA 4 29 257 und 4 30 709 beschrieben sind) unter Verwendung ähnlicher Bedingungen alkyliert, wie sie oben für das Verfahren (c) beschrieben sind, worauf sich eine Reduktion der Nitrogruppe in dem erhaltenen Zwischenprodukt anschließt, beispielsweise durch übliche katalytische Hydrierung.

Hierauf können diejenigen Verbindungen der Formel I, worin Za, Zb oder Zc für 1H-Tetrazol-5-yl steht, dadurch erhalten werden, daß man stufenweise eine Verbindung der Formel I, worin Za, Zb oder Zc für eine Carbonsäure- bzw. eine Ester-Gruppe steht, unter Standardbedingungen in das entsprechende Nitril umwandelt und hierauf das Nitril mit einem Azid, wie z. B. einem Alkalimetallazid, vorzugsweise in Gegenwart eines Ammoniumhalogenids und vorzugsweise auch in Gegenwart eines geeigneten polaren Lösungsmittels, wie z. B. N,N-Dimethylformamid, und bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 50 bis 160°C umsetzt.

Hierauf können diejenigen Verbindungen der Formel I, worin Za, Zb oder Zc für $-\text{CO} \cdot \text{NH} \cdot (1\text{H}-\text{Tetrazol}-5\text{-yl})$, eine Gruppe der Formel $-\text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{SO}_2\text{R}^8$ oder eine Estergruppe steht, beispielsweise dadurch erhalten werden, daß man eine Carbonsäure der Formel I, worin Za, Zb und Zc für Carboxy steht, (oder ein reaktives Derivat dieser Säure), mit 5-Aminotetrazol, einem Sulfonamid der Formel $\text{NH}_2 \cdot \text{SO}_2\text{R}^8$ oder einem Salz davon (wie z. B. einem Alkalimetallsalz) oder einem geeigneten Alkohol oder einem Salz davon (beispielsweise einem Alkalimetallsalz davon) umsetzt. Geeignete reaktive Derivate sind z. B. das Chlorid, Bromid, Azid, Anhydrid und gemischte Anhydrid mit Ameisen- oder Essigsäure der oben definierten Carbonsäure der Formel I. Wenn die freie Säureform verwendet wird, dann wird die Reaktion im allgemeinen in Gegenwart eines geeigneten Dehydratisierungsmittels, wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid oder 3-(3-Dimethylaminopropyl)-1-ethylcarbodiimid, in Gegenwart einer Base, wie z. B. Triethylamin oder Pyridin, ausgeführt. Wenn ein reaktives Derivat verwendet wird, dann wird die Reaktion entweder in Gegenwart einer Base, wie sie oben erwähnt wurden ausgeführt, oder es wird, zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin Za, Zb oder Zc für eine Gruppe der Formel $-\text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{SO}_2\text{R}^8$ oder eine Estergruppe steht, die Sulfonamid- oder Hydroxyverbindung in Form eines Salzes verwendet, wie z. B. in Form eines Alkalimetallsalzes (insbesondere des Lithium-, Natrium- oder Kaliumsalzes). Die Reaktion wird im allgemeinen in Gegenwart eines geeigneten Verdünnungs- oder Lösungsmittels, wie z. B. Dioxan, t-Butyl-methyl-ether oder Tetrahydrofuran, und bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 0 bis 60°C ausgeführt.

Wenn hierauf ein nichtgiftiges Salz einer Verbindung der Formel I gewünscht wird, dann kann dieses beispielsweise durch Umsetzung mit der entsprechenden Base, die ein physiologisch zulässiges Kation, oder mit der entsprechenden Säure, die ein physiologisch zulässiges Anion liefert, oder durch irgendein anderes übliches Salzbildungsverfahren erhalten werden.

Wenn außerdem eine optisch aktive Form einer Verbindung der Formel I gewünscht wird, dann kann eines der oben erwähnten Verfahren unter Verwendung eines optisch aktiven Ausgangsmaterials ausgeführt werden. Alternativ kann die racemische Form einer Verbindung der Formel I, worin Za, Zb oder Zc für eine saure Gruppe steht, getrennt werden, beispielsweise durch Umsetzung mit einer optisch aktiven Form einer geeigneten organischen Base, z. B. Ephedrin, N,N,N-Trimethyl(1-phenylethyl)ammoniumhydroxid oder 1-Phenylethylamin, anschließende übliche Trennung des so erhaltenen diastereoisomeren Salzgemisches, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. einem (1-4C)Alkanol, und anschließende Freisetzung der optisch aktiven Form der Verbindung der Formel I durch Behandlung mit einer geeigneten Säure, wobei ein herkömmliches Verfahren verwendet wird, beispielsweise durch Verwendung einer wäßrigen Mineralsäure, z. B. verdünnte Salzsäure.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A¹ für eine Gruppe der Teilstruktur IIa steht, worin Za für Tetrazolyl steht, B¹ für p-Phenylen steht, das gegebenenfalls einen aus (1-4C)Alkyl, (1-4C)Alkoxy, Halogeno, (1-4C)Alkanoyl, Trifluoromethyl, Cyano und Nitro ausgewählten Substituenten trägt, und R¹, R², R³, R⁴ und Ra die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, bei welchem eine Verbindung der Formel XVI, worin P¹ für eine Phenylgruppe mit Elektronenmangel oder eine Pyrimidyl- oder Pyridylgruppe steht, Re für Wasserstoff, (1-4C)Alkyl, (1-4C)Alkoxy, Halogeno, (1-4C)Alkanoyl, Trifluoromethyl, Cyano oder Nitro steht und R¹, R², R³, R⁴ und Ra die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Base umgesetzt wird, die ausgewählt ist aus einem Alkalimetallhydroxid, -(1-12C)alkanolat, -(1-12C)alkanthiolat, -phenolat, -thiophenolat oder -diphenylphosphid, worin der Phenyl-Ring in den letzten drei Gruppen gegebenenfalls eine (1-4C)Alkyl-, (1-4C)Alkoxy- oder Halogeno-Gruppe tragen kann.

Ein spezieller Wert für P¹ ist beispielsweise eine Phenyl-Gruppe, die 1, 2 oder 3 elektronenabziehende Gruppen enthält, die unabhängig ausgewählt sind aus Nitro, Cyano und Trifluoromethyl.

Ein spezieller Wert für Re, wenn es für Alkyl steht, ist beispielsweise Methyl oder Ethyl; wenn es für Alkoxy steht, beispielsweise Methoxy oder Ethoxy; und wenn es für Halogeno steht, beispielsweise Fluor, Chloro, Bromo oder Jodo.

Spezielle Werte für Base sind beispielsweise die folgenden:

für ein Alkalimetallhydroxid: Natrium- oder Kaliumhydroxid;

für ein Alkalimetallalkanolat: ein Alkalimetall-(1-8C)alkanolat, wie z. B. ein Alkalimetall-(1-4C)alkoxid, wie z. B. Natrium- oder Kaliummethoxid, -ethoxid, -propoxid- oder -butoxid;

für ein Alkalimetallalkanthiolat: Ein Alkalimetall-(1-8C)alkanthiolat, wie z. B. ein Alkalimetall(1-4C)alkanthiolat, z. B. Natrium- oder Kaliummethanthiolat, -ethantiolat, -propanthiolat oder -butanthiolat.

Ein spezieller Wert für einen fakultativen Substituenten an einer Phenylgruppe eines Alkalimetallphenolats,

-thiophenolats oder -diphenylphosphids ist, wenn er aus Alkyl besteht, beispielsweise Methyl, Ethyl; wenn er aus Alkoxy besteht, beispielsweise Methoxy oder Ethoxy; und wenn er aus Halogeno besteht, beispielsweise Fluoro, Chlоро oder Bromo.

Ein bevorzugter Wert für P¹ ist beispielsweise eine Nitrophenyl-Gruppe, insbesondere 4-Nitrophenyl.

Ein bevorzugter Wert für X ist beispielsweise unsubstituiertes p-Phenylen.

Eine besonders bevorzugte Base ist ein Alkalimetallalkanthiolat, wie z. B. Natrium- oder Kaliumpropanthiolat, ein Alkalimetallalkanolat, wie z. B. Natrium- oder Kaliummethoxid, oder ein Alkalimetallthiophenolat, wie z. B. Natrium- oder Kalium-4-fluorothiophenolat.

Es wird darauf hingewiesen, daß, wenn die Base ein Alkalimetallalkanolat, -alkanthiolat, -phenolat, -thiophenolat oder -diphenylphosphid ist, diese *in situ* aus dem entsprechenden Alkanol, Alkanthiol, Phenol, Thiophenol oder Diphenylphosphin mit einer geeigneten Alkalimetallbase, wie z. B. einem Alkalimetallhydrid, z. B. Lithium-, Kalium- oder Natriumhydrid, erzeugt werden kann.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist besonders nützlich zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin die Tetrazolyl-Gruppe sich in ortho-Stellung zur benachbarten Phenylgruppe befindet.

Die Reaktion wird zweckmäßig in einem geeigneten inerten organischen Lösungs- oder Verdünnungsmittel, wie z. B. einem polaren Lösungsmittel, z. B. N,N-Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon, ausgeführt. Alternativ kann ein Alkanol, wie z. B. Methanol oder Ethanol, verwendet werden, beispielsweise wenn ein Alkalimetallhydroxid oder -alkoxid, z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxid, -methoxid oder -ethoxid, verwendet wird. Die Reaktion wird im allgemeinen bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise –30 bis 50°C ausgeführt. Es wird darauf hingewiesen, daß die Auswahl der Temperatur von der Natur der verwendeten Base abhängt. Wenn beispielsweise ein Alkalimetall-alkanthiolat oder -alkanolat verwendet wird, dann wird eine Temperatur im Bereich von 0°C bis Raumtemperatur bevorzugt.

Verbindungen der Formel XVI können dadurch erhalten werden, daß man eine Boronsäure der Formel XVII mit einer Verbindung der Formel XVIII, worin P¹ für eine Phenyl-Gruppe mit Elektronenmangel oder eine Pyrimidyl- oder Pyridyl-Gruppe mit einer der oben angegebenen Bedeutungen besteht und W für Bromo, Jodo oder eine Trifluoromethansulfonyloxy-Gruppe steht, in Gegenwart eines Palladium(O)- oder Palladium(II)-Katalysators, wie z. B. Tetrakis(triphenylphoshin)palladium(O) oder Palladium(II)-chlorid umsetzt. Die Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart einer Base, wie z. B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, in einem inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittel, wie z. B. einem Kohlenwasserstoff, z. B. Toluol oder Xylool, einem Ether, z. B. Dioxan oder Tetrahydrofuran, einem (1–4C)Alkanol, z. B. Methanol oder Ethanol, Wasser oder einem Gemisch daraus, wie z. B. einem Gemisch aus Wasser, Methanol und Toluol, und bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 50 bis 150°C und vorzugsweise bei oder in der Nähe der Rückflußtemperatur des verwendeten Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches ausgeführt.

Verbindungen der Formel XVII können beispielsweise dadurch erhalten werden, daß man eine 4-Methylphenylboronsäure in einem Lösungsmittel, wie z. B. Methylchloroform, unter azeotroper Entfernung von Wasser erhitzt und hierauf eine radikalische Bromierung des Produkts durchführt, die *in situ* ausgeführt werden kann, wie z. B. mit Brom oder N-Bromosuccinimid in Gegenwart von Azo(bisisobutyronitril). Das erhaltene 4-Bromo-methylphenylboronsäureanhydrid kann dann dazu verwendet werden, eine Verbindung der Formel V (unter Verwendung von ähnlichen Alkylierungsbedingungen, wie sie beim oben beschriebenen Verfahren (c) verwendet werden) zu alkylieren, woran sich eine saure Hydrolyse anschließt, wobei eine Verbindung der Formel XVII erhalten wird. Alternativ kann das Produkt der Alkylierungsstufe vor der Hydrolyse isoliert und direkt mit einer Verbindung der Formel XVIII unter ähnlichen Bedingungen umgesetzt werden, wie sie oben für die direkte Herstellung einer Verbindung der Formel XVI beschrieben wurden. Bei einem weiteren alternativen Verfahren kann eine 4-Methylphenylboronsäure und ein geeignetes Alkandiol, wie z. B. 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol, in einem Lösungsmittel (wie z. B. Cyclohexan) unter azeotroper Entfernung von Wasser auf Rückfluß erhitzt werden, worauf sich eine radikalische Bromierung des Produkts anschließt, die *in situ* ausgeführt werden kann. Die erhaltene Bromomethyl-Verbindung kann dann unter Verwendung eines Verfahrens umgesetzt werden, das zu denjenigen analog ist, die oben für das 4-Bromo-methylphenylboronsäureanhydrid beschrieben wurden, um eine Verbindung der Formel XVII oder eine Verbindung der Formel XVI direkt herzustellen. Verbindungen der Formel XVIII können beispielsweise dadurch erhalten werden, daß man ein geeignet substituiertes Benzoylchlorid mit einem Amin der Formel P¹·NH₂ unter Standardbedingungen umsetzt. Das erhaltene Amid wird dann beispielsweise mit Thionylchlorid in Gegenwart von Triethylamin und N,N-Dimethylformamid in Acetonitril bei Raumtemperatur umgesetzt, wobei das entsprechende Imidoylchlorid erhalten wird, das dann *in situ* mit Triethylamin, Natriumazid und Tetrabutylammoniumbromid bei 10 bis 30°C umgesetzt wird, wobei die Verbindung der Formel XVIII erhalten wird.

Hierauf kann in fakultativen Stufen ein nichtgiftiges Salz und/oder eine optisch aktive Form einer Verbindung der Formel I erhalten werden, wie es oben bei den Verfahren (a) bis (e) beschrieben wurde.

Gewisse der hier definierten Zwischenprodukte sind neu, wie z. B. die Verbindungen der Formel IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IXa, IXb und IXc. Sie stellen eine weitere Erscheinungsform der Erfindung dar.

Wie oben bereits festgestellt, besitzen die Verbindungen der Formel I nützliche pharmakologische Wirkungen bei Warmblütern (einschließlich Menschen), und zwar bei solchen Erkrankungen und medizinischen Zuständen, bei denen eine Verbesserung der Vasoconstrictor- und Fluidrückhaltungseigenschaften des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems erwünscht ist, und zwar zumindest teilweise durch Antagonismus einer oder mehrerer der physiologischen Wirkungen von AII. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich somit bei der Behandlung von Erkrankungen oder medizinischen Zuständen wie Hypertension, congestives Herzversagen und/oder Hyperaldosteronismus bei Warmblütern (einschließlich Menschen), wie auch bei anderen Erkrankungen oder medizinischen Zuständen, bei denen das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System eine wesentliche verursachende Rolle spielt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Behandlung von Ocularhypertension,

DE 42 39 440 A1

Glaucom, cognitive Fehlzustände (wie z. B. Alzheimersche Erkrankung, Amnesie, senile Dementia und Lernschwierigkeiten) wie auch bei anderen Erkrankungen verwendet werden, wie z. B. Renalversagen, Cardialinsuffizienz, Postmyocardinfarkt, Cerebrovacularfehlzustände, Angstzustände, Depression und gewisse mentale Erkrankungen, z. B. Schizophrenie.

- 5 Der Antagonismus einer oder mehrerer der physiologischen Wirkungen von AII und insbesondere der Antagonismus der Wechselwirkung von AII mit den Rezeptoren, welche seine Wirkungen auf das Zielgewebe vermitteln, können unter Verwendung eines oder mehrerer der folgenden Routinelaborverfahren bestimmt werden.

10 Test A

Bei diesem in vitro-Verfahren erfolgt eine Incubation der Testverbindung zunächst bei einer Konzentration von 100 Mikromolar (oder weniger) in einem gepufferten Gemisch, das fixe Konzentrationen von radiomarkiertem AII und einer Zelloberflächenmembranfraktion enthalten, die aus einem geeigneten Angiotensinzielgewebe hergestellt worden ist. Bei diesem Test ist die Quelle für die Zelloberflächenmembranen die Adrenaldrüse von Meerschweinchen, von welcher allgemein bekannt ist, daß sie auf AII anspricht. Die Wechselwirkung des radiomarkierten AII mit seinen Rezeptoren (bestimmt als Radiomarkierung, die an die betreffende Membranfraktion gebunden ist, und anschließende Entfernung von ungebundener Radiomarkierung durch ein Schnellfiltrationsverfahren, wie es bei solchen Studien üblich ist) wird durch Verbindungen antagonisiert, welche auch die Membranrezeptorstellen binden, und der Grad des Antagonismus (beobachtet im Test als Verdrängung von membrangebundener Radioaktivität) wird leicht bestimmt durch Vergleich der rezeptorgebundenen Radioaktivität in Gegenwart der Testverbindung bei der speziellen Testkonzentration mit einem Vergleichswert, der in Abwesenheit der Testverbindung bestimmt worden ist. Unter Verwendung dieses Verfahrens werden Verbindungen, die eine mindestens 50%ige Verdrängung der radiomarkierten AII-Bindung bei einer Konzentration von 10^{-4} zeigen, erneut bei niedrigeren Konzentrationen getestet, um ihre Wirksamkeit zu bestimmen. Für die Bestimmung des IC₅₀ (Konzentration für eine 50%ige Verdrängung von radiomarkierter AII-Bindung) werden üblicherweise Konzentrationen der Testverbindung gewählt, so daß eine Prüfung über mindestens vier Größenordnungen ermöglicht wird, zentriert um den vorhergesagten annähernden IC₅₀, welch letzterer nachfolgend aus einer graphischen Darstellung der prozentualen Verdrängung gegen die Konzentration der Testverbindung bestimmt wird.

Im allgemeinen zeigen saure Verbindungen der Formel I, die oben definiert sind, eine wesentliche Inhibierung beim Test A bei einer Konzentration von 50 Micromolar oder viel weniger.

35 Test B

Bei diesem in vitro-Test erfolgt eine Messung der antagonistischen Effekte der Testverbindung gegen durch AII induzierte Konzentrationen einer isolierten Kaninchenaorta, die bei 37°C in einer physiologischen Kochsalzlösung aufbewahrt wird. Um sicherzustellen, daß die Wirkung der Verbindung hinsichtlich des Antagonismus von AII spezifisch ist, kann auch die Wirkung der Testverbindung auf durch Noradrenalin induzierte Konzentrationen bei derselben Preparation bestimmt werden.

Im allgemeinen zeigen saure Verbindungen der Formel I, die oben definiert wurden, eine beträchtliche Inhibierung beim Test B bei einer Endkonzentration von 50 Micromolar oder viel weniger.

[Anmerkung: Verbindungen der Formel I, worin Za, Zb oder Zc eine Estergruppe ist, zeigen bei den in vitro-Tests A oder B im allgemeinen nur eine schwache Aktivität.]

45 Test C

Bei diesem in vivo-Test werden terminal anästhetisierte oder bei Bewußtsein befindliche Ratten verwendet, denen ein Arterienkatheter implantiert worden ist, um Blutdruckänderungen zu messen. Die antagonistischen AII-Effekte der Testverbindung nach oraler oder parenteraler Verabreichung werden gegen Pressoransprechwerte, die durch Angiotensin II induziert worden sind, gemessen. Um sicherzustellen, daß der Effekt spezifisch ist, kann auch der Effekt der Testverbindung auf durch Vasopressin indizierte Pressoransprechwerte in der gleichen Präparation bestimmt werden.

Die Verbindungen der Formel I zeigen beim Test C im allgemeinen spezifische AII-Antagonisteigenschaften in einer Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht oder viel weniger, ohne daß offenkundige Gifteffekte oder andere unerwünschte pharmakologische Effekte auftreten.

Test D

60 Bei diesem in vivo-Test erfolgt eine Stimulierung der endogenen AII-Biosynthese bei verschiedenen Spezies, einschließlich Ratten, Krallenaffen und Hunden, durch Einführen einer Diät mit niedrigem Natriumgehalt und Verabreichung geeigneter täglicher Dosen eines als Frusemid bekannten Salureticums. Die Testverbindung wird dann oral oder parenteral an das Tier verabreicht, in welches unter Anästhesie ein Arterienkatheter implantiert worden ist, um Blutdruckänderungen zu messen.

65 Im allgemeinen zeigen Verbindungen der Formel I beim Test D AII-Antagonisteigenschaften, welche durch eine beträchtliche Verringerung des Blutdrucks demonstriert werden, bei einer Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht oder viel weniger, ohne daß offenkundige Giftwirkungen oder andere unerwünschte pharmakologische Wirkungen auftreten.

Die Verbindungen der Formel I werden im allgemeinen für therapeutische oder prophylaktische Zwecke an Warmblüter (einschließlich Menschen) verabreicht, welche einer solchen Behandlung bedürfen, und zwar in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung, wie sie in der pharmazeutischen Technik allgemein bekannt ist. Demgemäß betrifft die Erfindung weiterhin eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche eine Verbindung der Formel I oder ein oben definiertes Salz davon zusammen mit einem pharmazeutisch zulässigen Verdünnungs- oder Trägermittel enthält. Solche Zusammensetzungen besitzen zweckmäßig eine für orale Verabreichung geeignete Form (z. B. Tablette, Kapsel, Lösung, Suspension oder Emulsion) oder eine für parenterale Verabreichung geeignete Form (z. B. injizierbare wäßrige oder ölige Lösung oder injizierbare Emulsion).

Die Verbindungen der Formel I oder ein nichtgiftiges Salz davon können auch mit Vorteil für therapeutische oder prophylaktische Zwecke zusammen mit einem anderen pharmakologischen Mittel verabreicht werden, von welchem allgemein bekannt ist, daß es bei der Behandlung einer oder mehrerer Erkrankungen oder medizinischer Zustände, wie sie oben genannt wurden, von Wert ist, wie z. B. mit einem betaadrenergetischer Blocker (wie z. B. Atenolol), einem Calciumkanalblocker (wie z. B. Nifedipin), einem Angiotensinumwandlungsenzyminhibitor (ACE) (wie z. B. Lisinopril) oder einem Diuretikum (wie z. B. Furosemid oder Hydrochlorothiazid). Es wird darauf hingewiesen, daß eine solche Kombinationstherapie eine weitere Erscheinungsform der Erfindung darstellt.

Im allgemeinen wird eine Verbindung der Formel I (oder ein pharmazeutisch zulässiges Salz davon, je nach Zweckmäßigkeit) an einen Menschen in der Weise verabreicht, daß er beispielsweise eine tägliche orale Dosis bis zu 50 mg/kg (vorzugsweise bis zu 10 mg/kg) Körpergewicht oder eine tägliche parenterale Dosis bis zu 5 mg/kg (vorzugsweise bis zu 1 mg/kg Körpergewicht erhält, wobei die Dosen nötigenfalls unterteilt werden. Die jeweils verabreichte Menge der Verbindung (oder des Salzes) und die Route und die Form der Verabreichung hängen von der Größe, dem Alter und dem Geschlecht der behandelten Person und von der jeweils behandelten Krankheit oder des jeweils behandelten medizinischen Zustands ab, wie es in der Medizin allgemein bekannt ist.

Neben ihrer oben erwähnten Verwendung in der therapeutischen Medizin bei Menschen sind die Verbindungen der Formel I auch bei der veterinären Behandlung von ähnlichen Zuständen brauchbar, welche warmblütige Tiere beeinflussen, wie z. B. Hunde, Katzen, Pferde und Rinder. Im allgemeinen wird für eine solche Behandlung die Verbindung der Formel I in entsprechender Weise und in entsprechender Menge verabreicht, wie es oben bei der Verabreichung an Menschen beschrieben wurde. Die Verbindungen der Formel I sind auch wertvolle pharmakologische Werkzeuge bei der Entwicklung und Standardisierung von Testsystemen zur Ermittlung der Wirkungen von AI bei Labortieren, wie z. B. Katzen, Hunde, Kaninchen, Affen, Ratten und Mäuse, und zwar als Teil der fortgesetzten Suche nach neuen und verbesserten therapeutischen Mitteln.

Die Erfindung wird nun durch die folgenden nichtbeschränkenden Beispiele näher erläutert, worin folgendes gilt, sofern nichts anderes angegeben ist:

(i) Die Konzentrierungen und die Eindampfungen erfolgten durch Rotationsverdampfung im Vakuum.
 (ii) Die Arbeiten wurden bei Raumtemperatur ausgeführt, das heißt im Bereich von 18 bis 26°C.
 (iii) Blitzkolonnenchromatographie wurde auf Merck Kieselgel 60 (Art. Nr. 9385) ausgeführt, welches von E. Merck, Darmstadt, Deutschland stammte.

(iv) Die Ausbeuten, sofern angegeben, gelten nur als Hilfe für den Leser und sind nicht notwendigerweise das Maximum, das durch eine ausgeklügelte Entwicklung des Verfahrens erreichbar ist.

(v) ¹H NMR-Spektren wurden normalerweise bei 200 MHz in CDCl₃ unter Verwendung von Tetramethylsilan (TMS) als innerer Standard bestimmt. Sie sind als chemische Verschiebungen (delta-Werte) in Teilen je Million relativ zu TMS ausgedrückt, wobei die üblichen Abkürzungen für die Bezeichnung der Hauptspitzen verwendet wurde, nämlich s = Singlett, m = Multiplett; t = Triplet; br = breit; d = Doublett.

(vi) ¹³C NMR-Spektren wurden normalerweise bei 1000 MHz in CDCl₃ oder d₆-Dimethylsulfoxid (d₆-DMSO) unter Verwendung des Lösungsmittelsignals als innerer Standard bestimmt. Sie sind als chemische Verschiebungen (delta-Werte) in Teile je Million relativ zu TMS ausgedrückt.

(vii) alle Endprodukte besaßen zufriedenstellende Mikroanalysen.

Beispiel 1

Konzentrierte Salzsäure (0,5 ml) wurde zu einer Lösung von 2,6-Dimethyl-4-[N-(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl)amino]pyrimidin (A) (0,5 g) in Methanol zugegeben, und das Gemisch wurde 10 min gerührt. Flüchtiges Material wurde durch Abdampfen entfernt, und der Rückstand wurde durch Kristallisation aus Isopropanol/Ethanol gereinigt, wobei 2,6-Dimethyl-4-[N-(2'-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl)amino]pyrimidinhydrochlorid (138 mg) als nahezu weißer Feststoff erhalten wurde

Fp.: 248 bis 252°C (Zersetzung);

NMR (d₆-DMSO) : 2,37 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,63 (d, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,43 – 7,66 (m, 4H), 9,29 (breites s, 1H);

Massenspektrum (positives schnelles Atombombardement (+ve FAB), DMSO/Methanol/Nitrobenzylalkohol): 358 (M + H)⁺.

Mikroanalyse:

Gefunden: C: 60,1, H: 5,3, N: 23,4%,
 C₂₀H₁₉N₇ · HCl · 0,25C₂H₅OH · 0,25H₂O erfordert: C: 60,0, H: 5,4, N: 23,2%.

Das Ausgangsmaterial A wurde wie folgt hergestellt:

(i) 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin (b) (2,5 g) wurde zu einer Suspension von Natriumhydrid (60%ige Disper-

sion in Mineralöl; 1,11 g) in N,N-Dimethylformamid (DMF) (180 ml) zugegeben, und das Gemisch wurde 6 h gerührt. 5-382-(4'-Bromoethylbiphenyl)-2-triphenylmethyl-2H-tetrazol (14,8 g) (erhalten nach der Vorschrift der europäischen Patentmeldung mit der Veröffentlichungs-Nr. 2 91 969) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde 16 h gerührt. Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt, und der Rückstand wurde zwischen 5 Ethylacetat und Wasser verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt, und der Rückstand wurde Blitzchromatographie gereinigt, wobei mit Ethylacetat/Methanol (49:1 V/V) eluiert wurde. Fraktionen, welche die gewünschte Verbindung enthielten, wurden vereinigt, und das Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt. Der Rückstand wurde weiter durch Blitzchromatographie gereinigt, wobei mit Dichloromethan/Methanol (19:1 V/V) eluiert wurde. Dabei wurde 2,6-Dimethyl-4-[N-(2'-(1H-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl)amino]pyrimidin (A) (1,52 g) als weißer Schaum erhalten; NMR (CDCl_3): 2,26 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,41 (d, 2H), 4,88 (breit s, 1H), 5,90 (s, 1H), 6,86–6,97 (m, 6H), 7,02–7,17 (m, 4H), 7,19–7,55 (komplexe m, 12H), 7,96 (m, 1H); Massenspektrum (+ve FAB), Methanol/Nitrobenzylalkohol): 600 ($M + H$)⁺.

15

Beispiele 2 bis 7

Unter Verwendung eines Verfahrens, das dem in Beispiel 1 beschriebenen analog war, wobei jedoch von der entsprechenden Verbindung der Formel IVa ausgegangen wurde, worin La für Triphenylmethyl steht, wurden 20 die folgenden Verbindungen der Formel I (worin A¹ für eine Gruppe mit der Teilstruktur IIa steht) in Ausbeuten von 52 bis 92% erhalten.

(Beispiel 2):

25 2,6-Dimethyl-4-[N-methyl-N-(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl)amino]pyrimidinhydrochlorid als Feststoff,
Fp: 222 bis 226°C;
NMR: (d_6 -DMSO/ d_4 -Essigsäure): 2,41, 2,46 (d von s, 3H), 2,56, 2,58 (d von s, 3H), 3,17, 3,32 (d von s, 3H), 4,85, 5,05 (d von s, 2H), 6,75, 6,9 (d von s, 1H), 7,05–7,4 (komplexes m, 4H), 7,45 7,8 (komplexes m, 4H);
30 Massenspektrum (+ve FAB, Glycerin/Methanol): 372 ($M + H$)⁺.

Mikroanalyse:

Gefunden: C: 61,3, H: 5,2, N: 26,6%;
35 $C_{21}H_{21}N_7 \cdot \text{CHl}$ erfordert: C: 61,8, H: 5,44, N: 24,0%.

(Beispiel 3):

2-Ethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl)amino]5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-hydrochlorid als 40 Feststoff,
Fp.: 277 bis 278°C;
NMR: (d_6 -DMSO): 1,19 (t, 3H), 1,78 (m, 4H), 2,38 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,74 (q, 2H), 4,70 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,56 (m, 4H), 9,05 (t, 1H);
Massenspektrum (+ve FAB Methanol/Nitrobenzylalkohol): 412 ($M + H$)⁺;

45

Mikroanalyse:

Gefunden: C: 64,1, H: 5,9, N: 21,8%;
50 $C_{24}H_{25}N_7 \cdot \text{HCl}$ erfordert: C: 64,3, H: 5,8; N: 21,9%.

(Beispiel 4):

2,6-Dimethyl-5-jodo-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl)amino]pyrimidin-hydrochlorid als Feststoff, 55 Fp.: 221 bis 223°C;
NMR: (d_6 -DMSO) 2,40 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,72 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,64 (m, 4H), 8,92 (breites t, 1H);
Massenspektrum (+ve FAB DMSO/Glycerin): 484 ($M + H$)⁺.

Mikroanalyse:

60 Gefunden: C: 45,8, H: 3,7, N: 18,6%;
 $C_{20}H_{18}IN_7 \cdot \text{HCl}$ erfordert: C: 46,2, H: 3,7; N: 18,9%.

(Beispiel 5):

2-Ethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl)amino]chinazolin-hydrochlorid als Feststoff, 65 Fp.: 256 bis 257°C;
NMR: (d_6 -DMSO): 1,31 (t, 3H), 2,93 (q, 2H), 4,95 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,60 (m, 5H), 7,88 (d, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,59 (d, 1H), 10,83 (t, 1H);

Massenspektrum (+ ve FAB DMSO/Methanol/Nitrobenzylalkohol): 408 (M + H)⁺;

Mikroanalyse:

Gefunden: C: 64,3, H: 5,0, N: 21,6%;
 $C_{24}H_{21}N_7 \cdot HCl \cdot 0.25CH_3OH$ erfordert: C: 64,4, H: 5,1; N: 21,7%. 5

(Beispiel 6):

2,6-Diethyl-5-jodo-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl)amino]pyrimidin-hydrochlorid als Feststoff, 10
 Fp.: 226 bis 229°C;
 NMR: (d₆-DMSO): 1,18 (d von t, 6H), 2,80 (d von q, 4H), 4,7 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,85 (m, 4H), 8,9 (breites s, 1H);
 Massenspektrum (+ ve FAB DMSO/Nitrobenzylalkohol): 512 (M + H)⁺. 15

Mikroanalyse:

Gefunden: C: 48,6, H: 4,2, N: 17,8%;
 $C_{22}H_{22}IN_7 \cdot HCl$ erfordert: C: 48,2, H: 4,2; N: 17,9%. 20

(Beispiel 7):

2,6-Diethyl-8-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl)]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one als Feststoff, 25
 Fp.: 214 bis 215°C
 NMR: (d₆-DMSO): 1,26 (d von t, 6H), 2,89 (q, 2H), 3,05 (p, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,56 (m, 4H), 8,21 (d, 1H);
 Massenspektrum (+ ve FAB Methanol/Nitrobenzylalkohol): 438 (M + H)⁺. 30

Mikroanalyse:

Gefunden: C: 67,1, H: 5,4, N: 21,5%;
 $C_{25}H_{23}N_7O \cdot 0,5 H_2O$ erfordert: C: 67,2, H: 5,4; N: 21,9%. 35

Die nötigen Ausgangsmaterialien der Formel IVa, die in den Beispielen 2 bis 7 verwendet wurden und die dem Ausgangsmaterial A in Beispiel 1 entsprachen, wurden in Ausbeuten 30 bis 75% unter Verwendung eines Verfahrens erhalten, das dem in Beispiel 1, Teil (i) ähnlich war, und zwar wie folgt: 35

(Beispiel 2A):

2,6-Dimethyl-4-[N-methyl-N-(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl)amino]pyrimidin als Feststoff, 40
 Fp.: 155°C (Zersetzung);
 NMR (CDCl₃): 2,31 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 6,6–6,92 (m, 6H), 6,93 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,15–7,4 (komplexes m, 10H), 7,45 (m, 1H), 7,95 (m, 1H);
 Massenspektrum (+ ve FAB DMSO/Methanol/Nitrobenzylalkohol): 614 (M + H)⁺; 45

(Beispiel 3A):

2-Ethyl-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin als Feststoff, 50
 Fp.: 190 bis 192°C;
 NMR (CDCl₃): 1,32 (t, 3H), 1,75 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,74 (q, 2H), 4,5 (breites t, 1H), 4,64 (d, 2H), 6,91 (m, 6H), 7,10 (s, 4H), 7,25 (komplexes m, 10H), 7,48 (m, 2H), 7,95 (m, 1H)

(Beispiel 4A):

2,6-Dimethyl-5-jodo-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl)amino]pyrimidin als Feststoff; 55
 NMR (CDCl₃): 2,48 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,62 (d, 2H), 5,55 (breites t, 1H), 6,92 (m, 6H), 7,10 (m, 4H), 7,26 (komplexes m, 10H), 7,48 (m, 2H), 7,95 (m, 1H)

(Beispiel 5A):

2-Ethyl-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl)amino]chinoazolin als Schaum; 60
 NMR (CDCl₃): 1,39 (t, 3H), 2,92 (q, 2H), 4,79 (d, 2H), 5,55 (breit t, 1H), 6,90 (m, 6H), 7,26 (komplexes m, 15H), 7,41 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,98 (m, 1H). 65

(Beispiel 6A):

4-Amino-2,6-diethyl-5-jodopyrimidin (320 mg) wurde zu einem Gemisch aus Kalium-t-butoxid (130 mg) und 1,4,7,10,13,16-Hexaoxaacyclooctadecan (20 mg) in THF (25 ml) zugegeben und das Gemisch wurde 5 min gerührt.

Eine Lösung von 5-[2-(4'-Bromomethylbiphenyl)]-2-triphenylmethyl-2H-tetrazol (111 mg) in Tetrahydrofuran (THF) (2 ml) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde 4 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und gesättigter Natriumchloridlösung verteilt. Die wäßrige Schicht wurde abgetrennt und mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet. Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt, und der Rückstand wurde durch Blitzchromatographie gereinigt, wobei mit Diethylether/Hexan (2:3 V/V) eluiert wurde. Es wurde 2,6-Diethyl-5-jodo-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl)amino]pyrimidin als Schaum erhalten;

NMR (CDCl_3): 1,25 (doppeltes t, 6H), 2,82 d von q, 4H), 4,36 (d, 2H), 5,68 (breites s, 1H), 6,92 (m, 6H), 7,09 (s, 4H), 7,26 (komplexes m, 8H), 7,38 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,95 (m, 1H)

15 (Beispiel 7A):

2,4-Diethyl-8-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl)amino]pyrido [2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one wurde unter Verwendung eines Verfahrens erhalten, das dem in Beispiel 6A beschriebenen analog war, und zwar als Feststoff.

20 NMR (CDCl_3): 1,35 (t, 6H), 3,0 (d von q, 4H), 5,60 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,93 (m, 6H), 7,04 (d, 2H), 7,35 (komplexes m, 14H), 7,83 (d, 1H), 7,89 (m, 1H)

Die nötigen Ausgangsmaterialien der Formel V, die in den Beispielen 2 bis 4 verwendet wurden und welche der Verbindung B in Beispiel 1 entsprachen, wurden wie folgt erhalten:

25 (Beispiel 2B):

Eine 8 M Lösung von Methylamin in Ethanol (6,2 ml) wurde zu einer Lösung von 6-Chloro-2,4-dimethylpyrimidin (1,42 g) (erhalten gemäß der Vorschrift in Chem. Ber., 1902, 35, 1576) in Ethanol (5 ml) zugegeben, und das Gemisch wurde 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt, und der Rückstand wurde zwischen 0,25 M Natriumcarbonatlösung (50 ml) und Ethylacetat (25 ml) verteilt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und mit Ethylether (2×25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt, und der Rückstand wurde mit Ethylacetat trituriert, wobei 2,6-Dimethyl-4-(N-methylamino)pyrimidon (1,07 g) als blaßgelber Feststoff erhalten wurde;

35 NMR (CDCl_3): 2,33 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,09 und 2,92 (zwei s, 3H), 5,2 (breites s, 1H), 6,00 (s, 1H); Massenspektrum (CI, Ammoniak): 138 ($M + H$)⁺.

(Beispiel 3B):

40 (i) Eine Lösung von Propionamidin-hydrochlorid (2,7 g) in Ethanol (25 ml) wurde zu einer Lösung von Natrium (600 mg) in Ethanol (25 ml) zugegeben, und das Gemisch wurde 10 min gerührt. Cyclohexanon-2-carbonsäure-ethylester (4,25 g) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde zwei Tage gerührt und dann 1 h auf Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt, und Eis wurde zum Rückstand zugegeben. Das Gemisch wurde dann mit Ethylacetat (2×50 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und dann getrocknet (MgSO_4). Das Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt, und der Rückstand wurde mit Hexan trituriert. Der erhaltene Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, wobei 4-Hydroxy-2-ethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazlin (c) (1,1 g) als Feststoff erhalten wurde.

Fp.: 199 bis 200°C;

50 NMR (CDCl_3): 1,33 (t, 3H), 1,77 (m, 4H), 2,5 (m, 2H), 2,66 (m, 4H), 12,5 (breites s, 1H);

Massenspektrum (CI, Ammoniak): 179 ($M + H$)⁺.

(ii) Eine Lösung der Verbindung C (100 mg) in Phosphoroxychlorid (2 ml) wurde 45 min auf Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und flüchtiges Material wurde durch Abdampfen entfernt. Eis wurde zum Rückstand zugegeben, und das Gemisch wurde mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert, und der Extrakt wurde getrocknet (MgSO_4). Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt, wobei 4-Chloro-2-ethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin (D) (92 mg) als niedrigschmelzender Feststoff erhalten wurde;

NMR (CDCl_3): 1,33 (t, 3H), 1,66 (m, 4H), 2,69 (m, 2H), 2,85 (m, 4H);

Massenspektrum (CI, Ammoniak): 196, 198 ($M + H$)⁺.

60 (iii) Die Verbindung D (4,7 g) wurde zu einer gesättigten Lösung von Ammoniak in Ethanol (50 ml) zugegeben, und das Gemisch wurde in einem verschlossenen Rohr 12 h auf 135°C erhitzt. Flüchtiges Material wurde durch Abdampfen entfernt, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, und Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt. Der Rückstand wurde durch Blitzchromatographie gereinigt, wobei mit Ethylacetat/Methanol (9:1 V/V) eluiert wurde. Es wurde 4-Amino-2-ethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin (2,1 g) als Feststoff erhalten,

Fp.: 184°C;

NMR ($d_6\text{-DMSO}$): 1,15 (t, 3H), 1,7 (m, 4H), 2,25 (breites s, 2H), 2,5 (m, 4H), 6,25 (breites s, 2H); Massenspektrum (CI, Ammoniak): 178 ($M + H$)⁺.

(Beispiel 4B):

Bis(trifluoroacetoxy)jodobenzol (4,3 g) und Jod (1,27 g) wurden zu einer Lösung von 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin (1,23 g) in Dichloromethan (30 ml) und Methanol (70 ml) zugegeben, und das Gemisch wurde 16 h gerührt. Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt, und 5%ige Natriummetabisulfatlösung (50 ml) wurde zum Rückstand zugegeben. Das Gemisch wurde mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht, und der erhaltene Feststoff wurde durch Filtration gesammelt. Es wurde 6-Jodo-2,4-dimethylpirimidin (1,5 g) als gelber Feststoff erhalten,

Fp: 133 bis 134°C;

NMR: (d_6 -DMSO): 2,26 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 6,73 (breites s, 2H);

Massenspektrum (CI, Ammoniak): 250 ($M + H$)⁺.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

(Beispiel 5B):

(i) Ein Gemisch aus 2-Aminobenzamid (13,6 g), Propionylsuccinsäure-methylester (26,6 ml) und p-Toluolsulfinsäure (150 mg) in Benzol (200 ml) wurde 6 h unter azeotroper Entfernung von Wasser auf Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt. Der Rückstand wurde in einem eutectischen Gemisch von Diphenyl/Diphenylether (1:2,77 V/V) (10 ml) aufgelöst und die Lösung wurde zu einem auf Rückfluß gehaltenen eutectischen Gemisch von Diphenyl/Diphenylether (1:2,77 V/V) (40 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde 20 min auf Rückfluß erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Hexan (200 ml) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde dann dekantiert, wobei ein fester Rückstand zurückblieb. Der Rückstand wurde mit Hexan (2 × 200 ml) gewaschen und durch Filtration gesammelt, wobei 2-Ethyl-4-hydroxychinazolin (c) (16,9 g) als brauner Feststoff erhalten wurde,

Fp.: 199 bis 201°C;

NMR: (d_6 -DMSO): 1,25 (t, 3H), 2,64 (q, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,06 (dd, 1H), 12,12 (breites s, 1H).

(ii) Eine Lösung der Verbindung C (1 g) in Phosphorwolframsäure (12 ml) wurde 1 h auf Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und flüchtiges Material wurde durch Abdampfen entfernt. Eis wurde zum Rückstand zugegeben, und das Gemisch wurde mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht. Das Gemisch wurde mit Ether (2 × 10 ml) extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden getrocknet ($MgSO_4$). Entfärbende Aktivkohle wurde zur etherischen Lösung zugegeben, und der Kohlenstoff wurde dann durch Filtration entfernt. Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt, wobei 4-Chloro-2-ethylchinazolin (D) (500 mg) als gelber Feststoff erhalten wurde;

NMR ($CDCl_3$): 1,4 (t, 3H), 3,10 (q, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,23 (dd, 1H);

Massenspektrum (CI, Ammoniak): 192, 194 ($M + H$)⁺.

(iii) Die Verbindung D (600 mg) wurde zu einer gesättigten Lösung von Ammoniak in Ethanol (25 ml) zugegeben, und das Gemisch wurde 18 h auf 180°C erhitzt. Flüchtiges Material wurde durch Abdampfen entfernt, und gesättigte Natriumbicarbonatlösung (25 ml) wurde zum Rückstand zugegeben. Der erhaltene Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, wobei 4-Amino-2-ethyl-chinazolin (B) (250 mg) als nahezu weißer Feststoff erhalten wurde,

Fp: 214 bis 216°C (Zersetzung);

NMR ($CDCl_3$): 1,39 (t, 3H), 2,87 (q, 2H), 5,58 (breites s, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,75 (m, 3H);

Massenspektrum (CI, Ammoniak): 174 ($M + H$)⁺.

35

40

45

50

55

60

(Beispiel 6B):

(i) 4-Chloro-2,6-diethylpyrimidin (0,86 g) (erhalten nach der Vorschrift von J. Chem. Soc., 1963, 5642) wurde zu einer gesättigten Lösung von Ammoniak in Ethanol (50 ml) zugegeben, und das Gemisch wurde in einem verschlossenen Rohr 16 h auf 135°C erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt. Der Rückstand wurde mit Diethylether (3 × 2,5 ml) trituriert, wobei 4-Amino-2,6-diethylpyrimidinhydrochlorid (C) (0,57 g) als nahezu weißer Feststoff erhalten wurde;

NMR: (d_6 -DMSO): 1,18 (d von t, 6H), 2,55 (q, 2H), 2,66 (q, 2H), 7,6 (breites s, 1H);

Massenspektrum (CI, Ammoniak): 152 ($M + H$)⁺.

(ii) Unter Verwendung eines Verfahrens, das dem in Beispiel 4B beschriebenen analog war, aber ausgehend von der Verbindung (C) wurde in einer Ausbeute von 38% 4-Amino-2,6-diethyl-5-jodopyrimidin als Feststoff erhalten;

NMR ($CDCl_3$): 1,28 (d von t, 6H), 2,71 (q, 2H), 2,85 (q, 2H), 5,42 (breites s, 2H);

Massenspektrum (CI, Ammoniak): 278 ($M + H$)⁺.

55

60

(Beispiel 7B):

(i) Jod (20,3 g) wurde zu einer Lösung von 2,6-Diethyl-4-hydroxypyrimidin (15,2 g) (erhalten nach der Vorschrift in J. Chem. Soc., 1963, 5642) in 1M Natriumhydroxidslösung (105 ml) zugegeben, und das Gemisch wurde 2 h gerührt. Das Produkt wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 2,6-Diethyl-4-hydroxy-5-jodopyrimidin (C) (14,6 g) als nahezu weißer Feststoff erhalten wurde,

Fp.: 166 bis 168°C;

NMR: (d_6 -DMSO): 1,13 (d von t, 6H), 2,51 (q, 2H), 2,70 (q, 2H), 12,53 (breites s, 1H);

Massenspektrum (CI, Ammoniak): 279 ($M + H$)⁺.

(ii) Ein Gemisch aus der Verbindung C (556 mg), Ethylacrylat (0,33 ml) Palladium(II)-acetat (50 mg) und

Triethylamin (1 ml) in DMF (3 ml) wurde 6 h auf 120°C erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit gesättigter Natriumcarbonatlösung trituriert. Das Produkt wurde durch Filtration gesammelt und aus Ethylacetat umkristallisiert, wobei 3-[(2,6-Diethyl-4-hydroxy)pyrimidin-5-yl]-acrylsäure-ethylester (D) (200 mg) als nahezu weißer Feststoff erhalten wurde,

5 Fp.: 171 bis 174°C;

NMR (CDCl_3): 1,33 (t von t, 9H), 2,80 (d von q, 4H), 4,26 (q, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,70 (d, 1H);
Massenspektrum (CI, Ammoniak): 268 ($M + \text{NH}_4^+$)⁺.

(iii) Eine Lösung aus der Verbindung D (1 g) in Phosphoroxychlorid (10 ml) wurde 1 h auf Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und flüchtiges Material wurde durch Abdampfen entfernt. Eis 10 wurde zum Rückstand zugegeben, und das Gemisch wurde dann mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht. Das Gemisch wurde mit Ether (3 × 50 ml) extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4). Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt, und der Rückstand wurde durch Blitzchromatographie gereinigt, wobei mit Ethylacetat/Hexan (1:9 V/V) eluiert wurde. Dabei wurde 3-[(4-Chloro-2,6-diethyl)pyrimidin-3-yl]acrylsäureethylester (E) (720 mg) als Öl erhalten.

15 NMR (CDCl_3): 1,32 (t von t, 9H), 2,89 (d von q, 4H), 4,30 (q, 2H), 6,35 (d, 1H), 7,71 (d, 1H);
Massenspektrum (CI, Ammoniak): 268, 270 ($M + \text{H}^+$)⁺.

(iv) Verbindung E (700 mg) wurde zu einer gesättigten Lösung von Ammoniak in Ethanol (50 ml) zugegeben, und das Gemisch wurde 12 h in einem verschlossenen Rohr auf 120°C erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt. Der Rückstand wurde mit Aceton 20 trituriert, und der Feststoff wurde durch Filtration abgetrennt und verworfen. Das Filtrat wurde durch Eindampfen konzentriert, und der Rückstand wurde durch Blitzchromatographie gereinigt, wobei 3-[(4-Amino-2,6-diethyl)pyrimidin-5-yl]acrylsäureethylester (F) (220 mg) als Öl erhalten wurde;

NMR (CDCl_3): 1,30 (t von t, 9H), 2,73 (d von q, 4H), 4,28 (q, 2H), 5,07 (breites s, 2H), 6,29 (d, 1H), 7,73 (d, 1H);
Massenspektrum (CI, Ammoniak): 250 ($M + \text{H}^+$)⁺.

25 (v) Die Verbindung F (50 mg) wurde zu einer Lösung von Natrium (18 mg) in Ethanol (10 ml) zugegeben, und das Gemisch wurde 2 h auf Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt. Gesättigte Natriumchloridlösung (10 ml) wurde zum Rückstand zugegeben, und das Gemisch wurde mit 1M Zitronensäurelösung auf pH 4 angesäuert. Das Gemisch wurde dann mit Dichloromethan (2 × 10 ml) extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4). Lösungsmittel 30 wurde durch Abdampfen entfernt, wobei 2,4-Diethylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one (B) (22 mg) als Schaum erhalten wurde.

NMR (CDCl_3): 1,37 (t, 6H), 3,01 (d von q, 4H), 6,66 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 9,57 (breites s, 1H);
Massenspektrum (CI, Ammoniak): 204 ($M + \text{H}^+$)⁺.

35

Beispiele 8 bis 11

Unter Verwendung eines Verfahrens, das dem in Beispiel 1 beschriebenen analog war, aber ausgehend von der entsprechenden Verbindung, welche dem Ausgangsmaterial A in Beispiel 1 entsprach, wurden die folgenden Verbindungen in der der Ausbeute von 53 bis 85% erhalten:

40

(Beispiel 8):

2,4-Diethyl-8-[(2'(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one-hydrochlorid als Feststoff,

45 Fp.: 240 bis 241°C; NMR: (d_6 -DMSO): 1,2 (dt, 6H), 2,85 (m, 6H), 2,99 (q, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,60 (m, 4H);
Massenspektrum (+ ve FAB, Methanol/Nitrobenzylalkohol): 462 ($M + \text{Na}^+$)⁺, 440 ($M + \text{H}^+$)⁺.

Mikroanalyse:

50

Gefunden: C: 62,4, H: 5,5, N: 19,7%;
 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O} \cdot 1,0 \text{ HCl} \cdot 0,1(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ erfordert: C: 62,1, H: 5,5; N: 19,9%.

55

(Beispiel 9):

2,6-Diethyl-5-(4-methylphenyl)-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)methylamino)pyrimidin-hydrochlorid als Feststoff,
Fp.: 246°C;

NMR: (d_6 -DMSO): 1,05 (t, 3H), 1,24 (t, 3H), 2,39 (q, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,86 (q, 2H), 4,60 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,20 (d, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,48 (m, 4H), 8,30 (t, 1H);

60 Massenspektrum (+ ve FAB, Methanol/Nitrobenzylalkohol): 476 ($M + \text{H}^+$)⁺.

Mikroanalyse:

65

Gefunden: C: 67,9, H: 6,0, N: 19,3%;
 $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O} \cdot 1,0 \text{ HCl}$ erfordert: C: 68,0, H: 5,9; N: 19,1%.

(Beispiel 10):

2,6-Diethyl-5-(phenylmethyl)-4-[(2-(1H-tetrazol-5-yl)methylamino]pyrimidin-hydrochlorid als Feststoff,
Fp.: 202 bis 203°C;
NMR: (d_6 -DMSO): 1,02 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 2,5 (q, 2H), 2,55 (q, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,58 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,07 (d, 4H),
7,2 (m, 3H), 7,55 (m, 5H);
Massenspektrum (+ ve FAB, Methanol/Nitrobenzylalkohol): 476 ($M + H$)⁺. 5

Mikroanalyse:

10

Gefunden: C: 70,4, H: 6,4, N: 19,6%;
 $C_{29}H_{29}N_7 \cdot 1,0 HCl \cdot 0,1 \cdot OH_2O$ erfordert: C: 70,5 H: 6,3; N: 19,8%. 10

(Beispiel 11)

15

2,4-Diethyl-8-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-hydrochlorid als Feststoff,
Fp.: 255 bis 256°C
NMR: (d_6 -DMSO): 1,20 (dt, 6H), 1,88 (m, 2H), 2,70 (m, 6H), 3,55 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,60
(m, 4H);
Massenspektrum (+ ve FAB, Methanol/Nitrobenzylalkohol): 426 ($M + H$)⁺. 20

Mikroanalyse:

25

Gefunden: C: 64,1, H: 5,9, N: 20,1%;
 $C_{25}H_{27}N_5 \cdot 1,0 HCl \cdot 0,15(C_2H_5)_2O$ erfordert: C: 64,3 H: 6,0; N: 20,5%. 25

Die nötigen Ausgangsmaterialien der Formel IVa, die in den Beispielen 8 bis 11 verwendet wurden und die dem Ausgangsmaterial A in Beispiel 1 entsprachen, wurden in Ausbeuten von 28 bis 75% wie folgt erhalten:

(Beispiel 8A):

30

Unter Verwendung eines Verfahrens, das dem in Beispiel 6A analog war, wurde 2,4-Diethyl-8-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on als Schaum erhalten;
NMR ($CDCl_3$): 1,24 (t, 3H), 1,32 (t, 3H), 2,8 (m, 8H), 5,26 (s, 2H), 6,9 (m, 6H), 7,03 (d, 2H), 7,28 (komplexes m, 12H),
7,45 (m, 2H), 7,89 (m, 1H). 35

(Beispiel 9A)

40

Unter Verwendung eines Verfahrens, das dem in Beispiel 6A beschriebenen analog war, wurde 2,6-Diethyl-5-(4-methylphenyl)-4-[(2'-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methylamino]pyrimidin als Schaum erhalten;
NMR ($CDCl_3$): 1,10 (t, 3H), 1,35 (t, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,40 (q, 2H), 2,83 (q, 2H), 4,95 (d, 2H), 4,6 (bs, H), 6,90 (komplexes m, 8H), 7,05 (komplexes m 7H), 7,25 (komplexes m, 9H), 7,45 (m, 2H), 7,90 (m, 1H). 45

(Beispiel 10A):

45

Unter Verwendung eines Verfahrens, das dem in Beispiel 6A beschriebenen analog war, wurde 2,6-Diethyl-5-(phenylmethyl)-4-[(2-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methylamino]pyrimidin als Schaum erhalten;
NMR ($CDCl_3$): 1,31 (dt, 6H), 3,0 (breites s, 4H), 3,81 (s, 1H), 4,57 (d, 2H), 6,73 (d, 2H), 6,90 (komplexes m, 6H), 7,00
(komplexes m, 4H), 7,10 (s, 1H), 7,26 (komplexes m, 11H), 7,50 (m, 3H), 9,71 (m, 1H);
Massenspektrum (+ ve FAB, DMSO/Nitrobenzylalkohol): 718 ($M + H$)⁺. 50

(Beispiel 11A):

55

Unter Verwendung eines Verfahrens, das dem in Beispiel 1, Teil (i) beschriebenen analog war, wurde 2,4-Diethyl-8-[(2-(2-triphenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin als Schaum erhalten;

NMR ($CDCl_3$): 1,25 (dt, 6H), 1,8 (m, 2H), 2,59 (m, 4H), 2,72 (q, 2H), 3,13 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 6,9 (m, 6H), 7,07 (s, 3H),
7,15-7,5 (komplexes m, 14H), 7,92 (m, 1H); 60

Massenspektrum (+ ve FAB, Methanol/Nitrobenzylalkohol): 668 ($M + H$)⁺;

Die nötigen Ausgangsmaterialien der Formel V, die in den Beispielen 8 bis 11 verwendet wurden und die dem Ausgangsmaterial B in Beispiel 1 entsprachen, wurden wie folgt erhalten:

65

(Beispiel 8B):

- (i) Eine Lösung von 3-[-(4-Amino-2,6-diethyl)pyrimidin-5-yl]acrylsäure-ethylester (100 mg) in Ethanol (6 ml)

wurde katalytisch über 30%igem Palladium-auf-Holzkohle hydriert. Nach beendeter Wasserstoffsauftnahme wurde der Katalysator durch Filtration durch Diatomeenerde entfernt. Lösungsmittel wurde vom Filtrat durch Abdampfen entfernt, wobei 3-[(4-Amino-2,6-diethyl)-pyrimidin-5-yl]propionsäure-ethylester (B) (88 mg) als Öl erhalten wurde;

5 NMR (CDCl_3): 1,18 (m, 9H), 2,6 (m, 8H), 4,09 (q, 2H), 5,09 (breites s, 2H);

Massenspektrum (chemische Ionisation, Ammoniak): 252 ($M + H$)⁺;

(ii) Natriummétall (27 mg) wurde zu einer Lösung der Verbindung B (290 mg) in Ethanol (15 ml) zugegeben, und das Gemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt, und der Rückstand wurde zwischen Wasser (5 ml) und Ethylacetat (20 ml) verteilt. Die wäßrige Schicht wurde abgetrennt und mit Ethylacetat (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen wurden getrocknet (MgSO_4), und Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt. Es wurde 2,4-Diethyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (C) (205 mg) als blaßrosafarbener Feststoff erhalten,
Fp.: 93 bis 96°C;

NMR (CDCl_3): 1,30 (dt, 6H), 2,86 (m, 8H), 8,02 (breites s, 2H);

15 Massenspektrum (chemische Ionisation, Ammoniak): 206 ($M + H$)⁺.

(Beispiel 9B):

(i) Eine Lösung von 2,6-Diethyl-4-hydroxy-5-jodopyrimidin (1,0 g) in Phosphoroxychlorid (10 ml) wurde 2 h auf Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und flüchtiges Material wurde durch Abdampfen entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser (100 ml) behandelt, und das Gemisch wurde mit festem Kaliumcarbonat alkalisch gemacht. Das Gemisch wurde mit Ether (2×50 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4). Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt, wobei 4-Chloro-2,6-diethyl-5-jodopyrimidin (c) (1,01 g) erhalten wurde.

20 NMR (CDCl_3): 1,31 (dt, 6H), 2,94 (dq, 4H);

Massenspektrum (chemische Ionisation, Ammoniak): 296, 298 ($M + H$)⁺;

(ii) Ein Gemisch aus der Verbindung C (0,72 g), 4-Methylphenyl-boronsäure (0,35 g), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (86 mg), gesättigter Natriumbicarbonatlösung (12 ml) und Toluol (40 ml) wurde 6 h auf Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und die organische Phase wurde abgetrennt. Die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4), und Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt. Der Rückstand wurde durch Blitzchromatographie gereinigt, wobei mit Ethylacetat/Hexan (1:9 V/V) eluiert wurde. Es wurde 4-Chloro-2,6-diethyl-5-(4-methylphenyl)pyrimidin (D) (0,42 g) als Feststoff erhalten;

NMR (CDCl_3): 1,13 (t, 3H), 1,39 (t, 3H), 2,56 (q, 2H), 2,97 (q, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,27 (d, 2H);

35 Massenspektrum (chemische Ionisation, Ammoniak): 261 ($M + H$)⁺.

(iii) Die Verbindung D (0,40 g) wurde zu einer gesättigten Lösung von Ammoniak in Ethanol (10 ml) zugegeben, und das Gemisch wurde 12 h auf 150°C erhitzt. Flüchtiges Material wurde durch Abdampfen entfernt, und der Rückstand wurde zwischen gesättigter Natriumbicarbonatlösung (5 ml) und Ethylacetat (20 ml) verteilt. Die wäßrige Schicht wurde abgetrennt und mit Ethylacetat (20 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4). Das Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt, und der Rückstand wurde durch Blitzchromatographie gereinigt, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde. Es wurde 4-Amino-2,6-diethyl-5-(4-methylphenyl)pyrimidin (E) (0,2 g) als Feststoff erhalten,
Fp.: 110 bis 114°C;

40 NMR (CDCl_3): 1,10 (t, 3H), 1,35 (t, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,42 (q, 2H), 2,78 (q, 2H), 4,62 (breites s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,27 (d, 2H);

45 Massenspektrum (chemische Ionisation, Ammoniak): 242 ($M + H$)⁺;

(Beispiel 10B):

50 (i) Benzylbromid (1,18 ml) wurde zu einer Suspension von Zinkstaub (1,0 g) in THF (25 ml), welche Dibromoethan (20 mg) enthielt, zugegeben, und das Gemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. 4-Chloro-2,6-diethyl-5-jodopyrimidin (0,9 g) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0,1 g) wurden zugegeben, und das Gemisch wurde 4 h unter einer Argonatmosphäre auf Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und unlösliches Material wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde mit gesättigter Ethylendiamintetraessigsäurelösung extrahiert, und die organische Phase wurde abgetrennt und getrocknet (MgSO_4). Flüchtiges Material wurde durch Abdampfen entfernt, und der Rückstand wurde durch Blitzchromatographie gereinigt, wobei mit Ethylacetat/Hexan (1:9 V/V) eluiert wurde. Es wurde 4-Chloro-2,6-diethyl-5-(phenylmethyl)pyrimidin (C) (0,5 g) als Öl erhalten.

NMR (CDCl_3): 1,19 (t, 3H), 1,38 (t, 3H), 2,74 (q, 2H), 2,93 (q, 2H), 4,18 (s, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,27 (m, 3H).

60 (ii) Die Verbindung C (0,5 g) wurde zu einer gesättigten Lösung von Ammoniak in Ethanol (15 ml) zugegeben, und das Gemisch wurde 18 h auf 150°C erhitzt. Flüchtiges Material wurde durch Abdampfen entfernt, und der Rückstand wurde durch Blitzchromatographie gereinigt, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde. Es wurde 4-Amino-2,6-diethyl-5-(phenylmethyl)pyrimidin (0,15 g) als Öl erhalten;

NMR (CDCl_3): 1,28 (dt, 6H), 2,77 (dq, 4H), 3,91 (s, 2H), 4,67 (breites s, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,28 (m, 3H);

65 Massenspektrum (chemische Ionisation, Ammoniak):
242 ($M + H$)⁺.

(Beispiel 11B):

Eine Lösung von 2,4-Diethyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (205 mg) in THF (5 ml) wurde tropfenweise zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (40 mg) in THF (10 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde unter einer Argonatmosphäre 1 h auf Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und 1 M Natriumhydroxid-Lösung (1 ml) wurden zugegeben. Flüchtiges Material wurde durch Abdampfen entfernt, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (20 ml) und Wasser (5 ml) verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und getrocknet ($MgSO_4$). Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt. Es wurde 2,4-Diethyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin als Feststoff erhalten.

NMR ($CDCl_3$): 1,23 (dt, 6H), 1,94 (m, 2H), 2,62 (m, 6H), 3,40 (m, 2H), 5,22 (breites s, 1H); Massenspektrum (chemische Ionisation, Ammoniak): 192 ($M + H$)⁺.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Beispiel 12

(Anmerkungen: Alle Teile sind in Gewichtsteilen ausgedrückt.)

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können für therapeutische oder prophylaktische Anwendungen an Warmblüter, wie z. B. Menschen, in Form von üblichen pharmazeutischen Zusammensetzungen verabreicht werden. Typische Beispiele hierfür sind die folgenden:

a) Kapsel (für orale Verabreichung)

Aktiver Bestandteil*)	20
Lactosepulver	578,5
Magnesiumstearat	1,5

b) Tablette (für orale Verabreichung)

Aktiver Bestandteil*)	50
Mikrokristalline Cellulose	400
Stärke (vorgelatinisiert)	47,5
Magnesiumstearat	2,5

c) Injizierbare Lösung (für intravenöse Verabreichung)

Aktiver Bestandteil*)	0,05 – 1,0
Propylenglycol	5,0
Polyethylen glycol (300)	3,0 – 5,0
Gereinigtes Wasser	bis 100%

d) Injizierbare Suspension (für intramuskuläre Verabreichung)

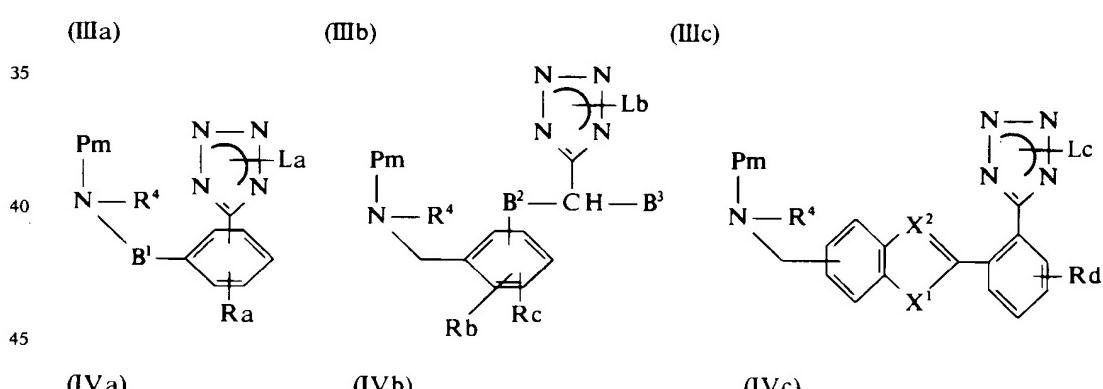
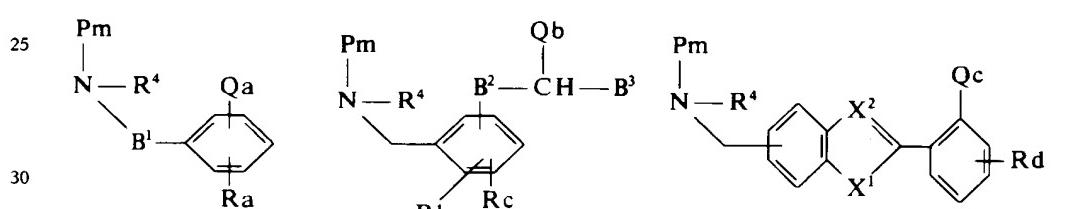
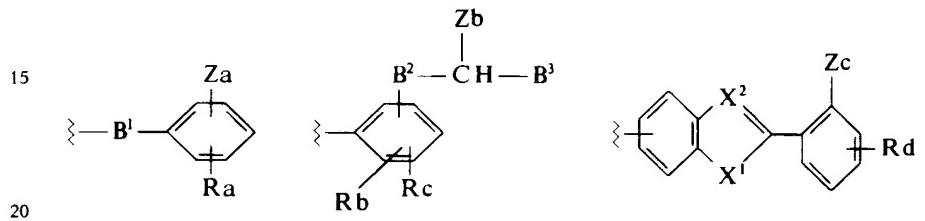
Aktiver Bestandteil*)	0,05 – 1,0
Methylcellulose	0,5
Tween 80	0,05
Benzylalkohol	0,9
Benzalkoniumchlorid	0,1
Gereinigtes Wasser	bis 100%

Anmerkung:

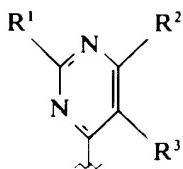
Der aktive Bestandteil * kann typischerweise von einem oben beschriebenen Beispiel stammen und wird üblicherweise als pharmazeutisch zulässiges Säureadditionssalz, wie z. B. als Hydrochloridsalz vorliegen. Tabletten- und Kapselformulierungen können in üblicher Weise beschichtet werden, um die Auflösung des aktiven Bestandteiles zu modifizieren oder zu verzögern. So können sie beispielsweise mit einer üblichen enterisch verdaubaren Beschichtung versehen werden.

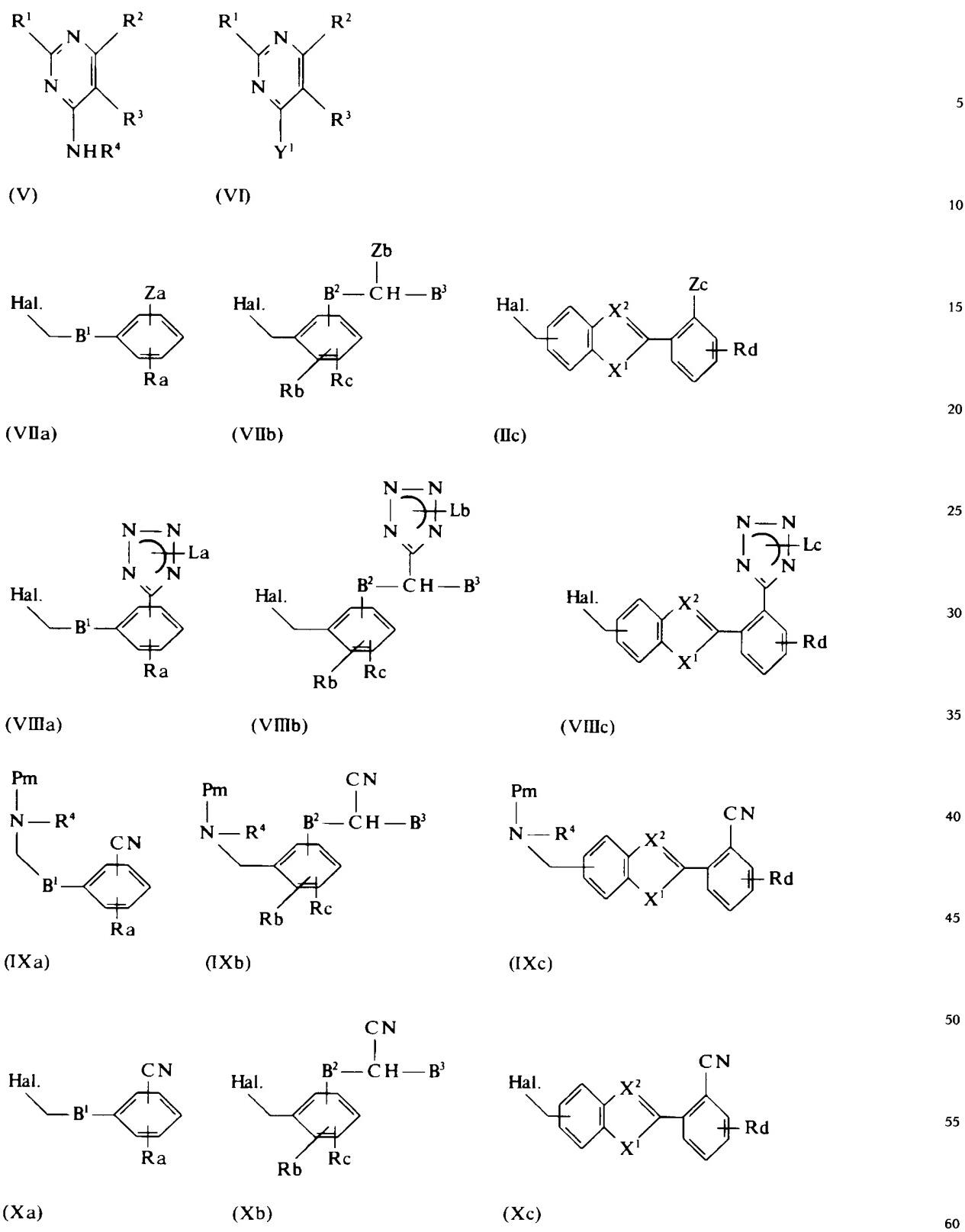
60

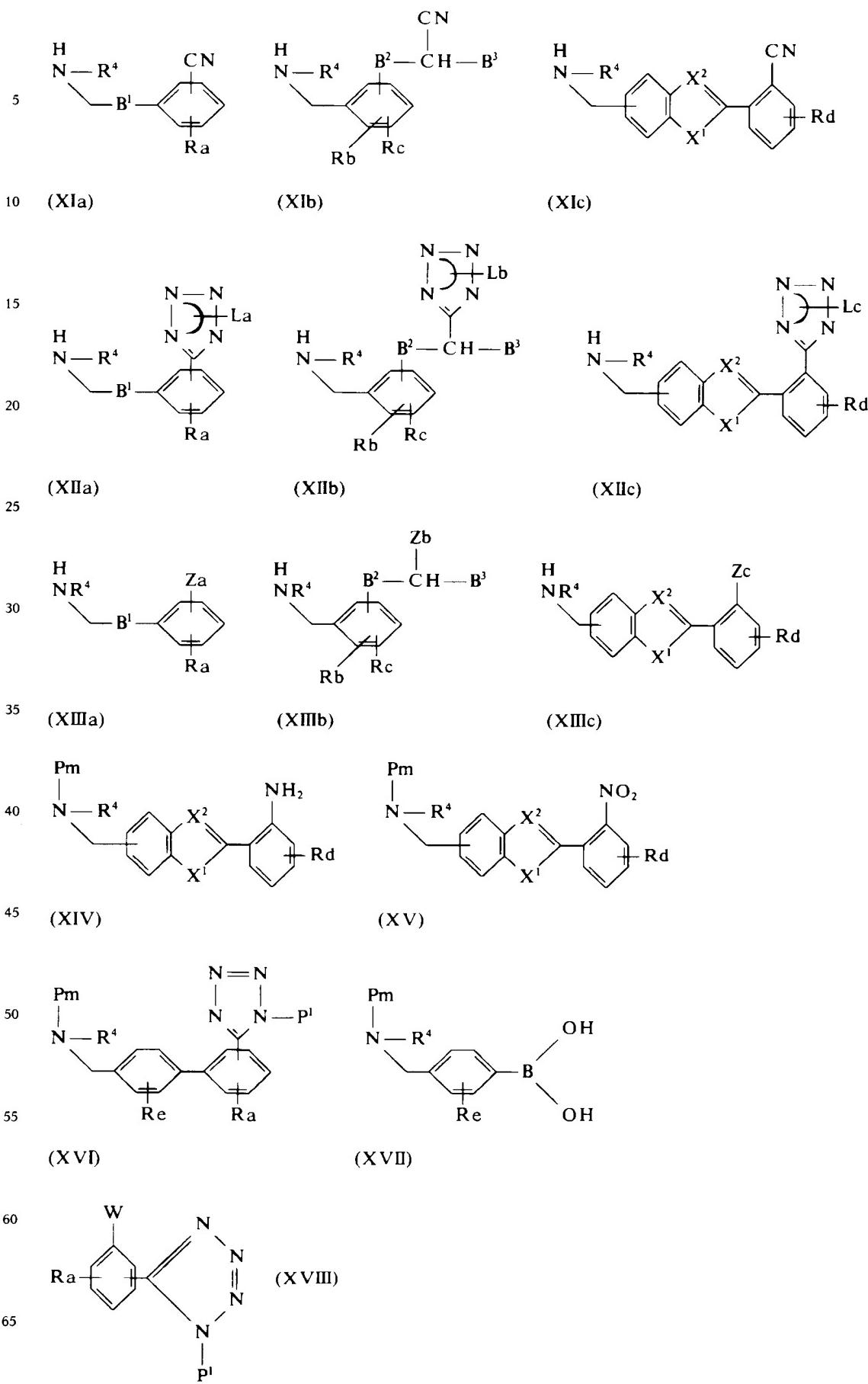
65



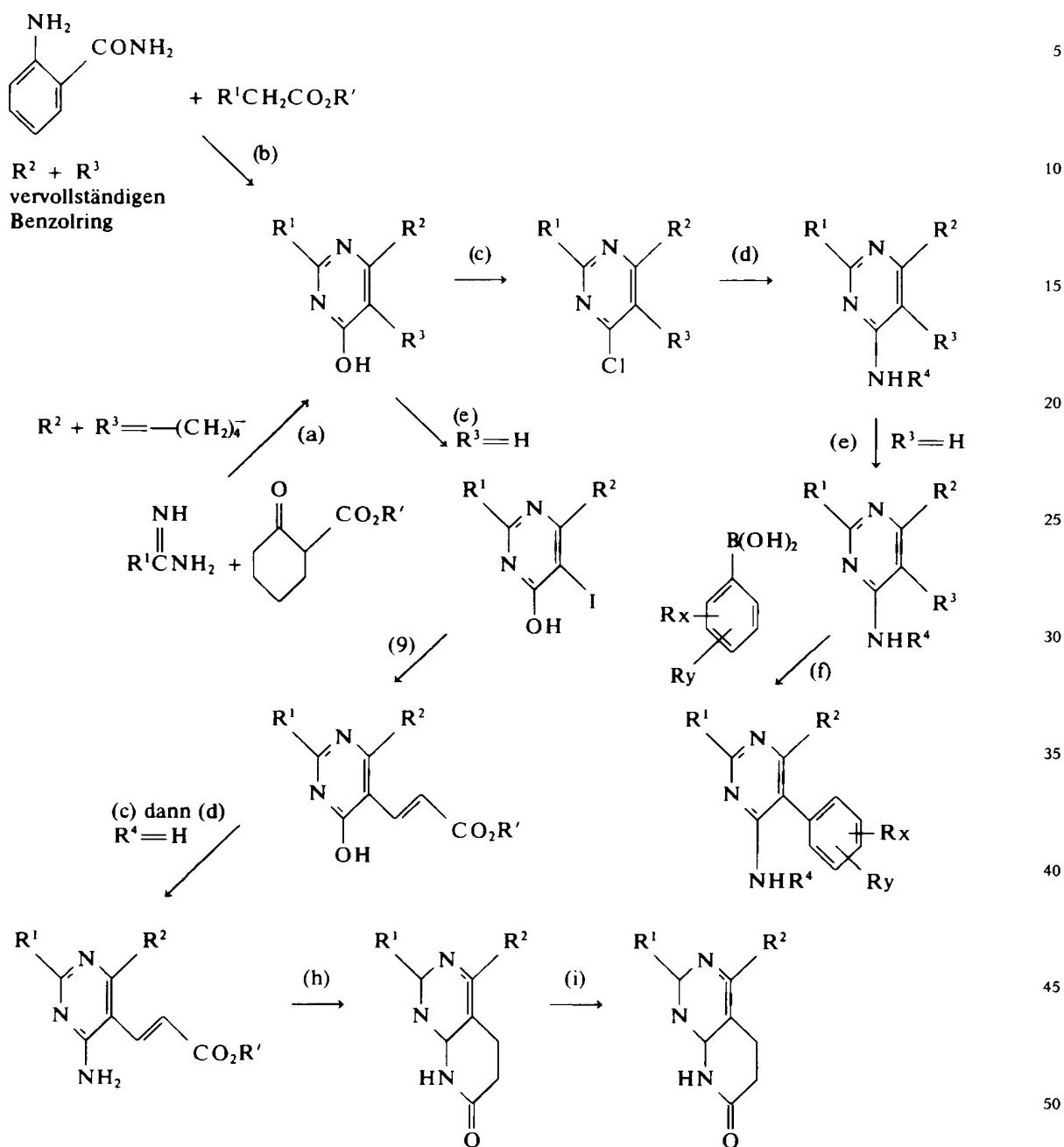
Note: $P_m =$





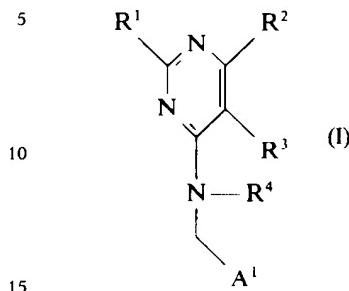


Schema 1



Patentansprüche

1. Pyrimidin-Derivate der Formel I,



worin

R¹ ausgewählt ist aus Wasserstoff, (1–8C)Alkyl, (3–8C)Cycloalkyl, Phenyl oder substituiertem (1–4C)Alkyl, wobei letzteres einen oder mehrere Fluoro-Substituenten enthält oder einen (3–8C)Cycloalkyl-, (1–4C)Alkoxy- oder Phenyl-Substituenten trägt;

R² ausgewählt ist aus (1–8C)Alkyl, (3–8C)Cycloalkyl, Phenyl, substituiertem (1–4C)Alkyl, wobei letzteres einen oder mehrere Fluoro-Substituenten enthält oder einen (3–8C)Cycloalkyl-, (1–4C)Alkoxy- oder Phenyl-Substituenten trägt, Halogeno, (1–4C)Alkoxy, Amino oder Alkylamino und Dialkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen;

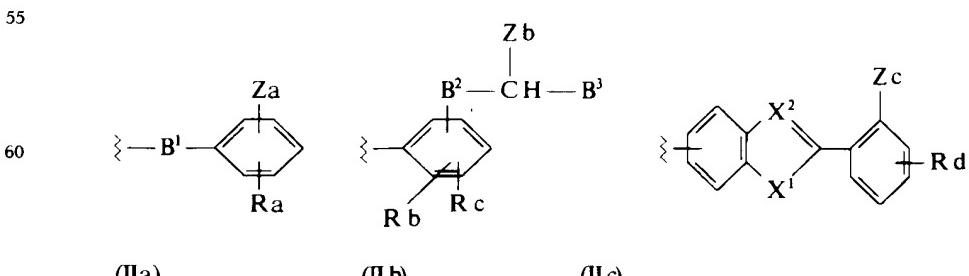
R³ ausgewählt ist aus Wasserstoff, (1–8C)Alkyl, (3–8C)Cycloalkyl, substituiertem (1–4C)Alkyl, das einen (3–8C)Cycloalkyl-, Amino-, Hydroxy-, (1–4C)Alkoxy-, Carboxy- oder (1–4C)Alkoxycarbonyl-Substituenten trägt oder einen oder mehrere Fluoro-Substituenten enthält, Hydroxy(1–4C)alkoxy, Carboxy, (1–4C)Alkoxycarbonyl, (3–6C)Alkenyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Carbamoyl, (1–4C)Alkanoyl, N-Alkylcarbamoyl und Di-(N-alkyl)carbamoyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Halogeno, Amino, Alkylamino und Dialkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, (1–4C)Alkanoylamino, Phenyl, Phenyl(1–4C)alkyl und Benzoyl, wobei der Benzol-Ring der drei letzten Gruppen gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten trägt, die ausgewählt sind aus (1–4C)Alkyl, (1–4C)Alkoxy, Halogeno, Cyano, Trifluoromethyl, Nitro, Hydroxy, Carboxy, (1–4C)Alkanoylamino, (1–4C)Alkanoyl, Fluoro(1–4C)alkoxy, Hydroxy(1–4C)alkyl, (1–4C)Alkoxy(1–4C)alkyl, Carbamoyl, Alkyl- und Dialkylcarbamoyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Sulfamoyl, N-Alkyl- und Di-(N-alkyl)sulfamoyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, (1–4C)Alkoxycarbonyl, (1–4C)Alkansulfonamido, (1–4C)Alkyl·S(O)_n – [worin n für 0, 1 oder 2 steht], 1H-Tetrazol-5-yl, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Benzyloxycarbonyl, Benzamido und Benzolsulfonamido, wobei der Benzol-Ring der letzten 6 Gruppen gegebenenfalls einen Halogeno-, (1–4C)Alkyl- oder (1–4C)Alkoxy-substituenten trägt; R⁴ für Wasserstoff oder (1–4C)Alkyl steht;

oder R² und R³ gemeinsam einen Benzol-Ring vervollständigen, wobei der Benzol-Ring gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten trägt, die unabhängig ausgewählt sind aus den oben für R³ definierten Bedeutungen;

oder R² und R³ gemeinsam eine (3–6C)Alkenylen-Gruppe, eine (3–6C)Alkylen-Gruppe oder eine (3–6C)Alkylen-Gruppe, worin ein Methylen durch Carbonyl ersetzt ist, bilden;

oder R³ und R⁴ gemeinsam eine Brückengruppe A bilden, die ausgewählt ist aus –CH₂–CH₂–, –CH₂–CH₂–CH₂–, –CO–CH₂–, –CH₂–CO–, –CO–CH₂–CH₂–, –CH₂–CH₂–CO–, –CO–CH=CH– und –CH=CH–CO–, wobei die Brückengruppe A gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten trägt, die unabhängig ausgewählt sind aus (1–4C)Alkyl, substituiertem (1–4C)Alkyl, das einen oder mehrere Fluoro-Substituenten enthält oder einen (3–8C)Cycloalkyl-, (1–4C)Alkoxy- oder Phenyl-Substituenten trägt, (3–8C)Cycloalkyl, (1–4C)Alkoxy, Halogeno, Carboxy, (1–4C)Alkoxycarbonyl, (3–6C)Alkenyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, (1–4C)Alkanoyl, (1–4C)Alkyl·S(O)_m – [worin m für 0, 1 oder 2 steht] und Phenylsulfonyl;

A¹ für eine Gruppe der Teilformel IIa, IIb oder IIc steht,



worin

(1) in der Teilformel IIa B¹ für eine direkte Bindung oder für Phenylen steht, das gegebenenfalls einen

Substituenten trägt, der ausgewählt ist aus (1–4C)Alkyl, (1–4C)Alkoxy, Halogeno, (1–4C)Alkanoyl, Trifluoromethyl, Cyano und Nitro; Ra für Wasserstoff, (1–4C)Alkyl, (1–4C)Alkoxy, Halogeno, Cyano, Trifluoromethyl oder Nitro steht; und Za für 1H-Tetrazol-5-yl, eine Carboxy-Gruppe oder einen in vivo hydrolysierbaren Ester davon, $-\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot(1\text{H-Tetrazol-5-yl})$ oder eine Gruppe der Formel $-\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{CO}_2\text{R}^8$ steht, worin R^8 für (1–6C)Alkyl, (3–8C)Cycloalkyl, Trifluoromethyl oder Phenyl steht; (2) in der Teilformel IIb B² für Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe der Formel $-\text{NR}^5-$ steht, worin R^5 für Wasserstoff oder (1–4C)Alkyl steht; Zb eine der oben für Za definierten Bedeutungen besitzt; B³ für Phenyl steht, das gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten trägt, die unabhängig ausgewählt sind aus (1–4C)Alkyl, (1–4C)Alkoxy und Halogeno; und Rb und Rc unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, (1–4C)Alkyl, (1–4C)Alkoxy und Halogeno; und

(3) in der Teilformel IIc Zc für 1H-Tetrazol-5-yl, eine Carboxy-Gruppe oder einen in vivo hydrolysierbaren Ester davon oder eine Gruppe der Formel $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NH}-$ steht; Rd ausgewählt ist Wasserstoff, (1–4C)Alkyl, (1–4C)Alkoxy, Halogeno, Trifluormethyl, Cyano und Nitro; X¹ für Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe der Formel $-\text{NR}^6-$ steht, worin R^6 für Wasserstoff oder (1–4C)Alkyl steht; und X² für Stickstoff oder eine Gruppe der Formel $-\text{C}(\text{R}^7)=$ steht, worin R^7 für Wasserstoff, (1–4C)Alkyl, das gegebenenfalls einen oder mehrere Fluoro-Substituenten enthält, Carbamoyl oder N-Alkyl- oder Di-(N-alkyl)carbamoyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Halogeno, Cyano, (1–4C)Alkoxy carbonyl oder (1–4C)Alkanoyl steht; wobei die Phenyl-Ringe von R^1 , R^2 oder R^8 oder von einem fakultativen Substituenten an der Brückengruppe A unsubstituiert sein können oder einen oder zwei Substituenten tragen können, die unabhängig ausgewählt sind aus (1–4C)Alkyl, (1–4C)Alkoxy, Halogeno, Cyano und Trifluoromethyl; sowie die nichtgiftigen Salze davon;

wobei jedoch die Verbindung 4-[N-Butyl-N-(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl)amino]-2,6-dimethylpyrimidin ausgeschlossen ist.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R^1 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, Pentyl, Hexyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Fluoromethyl, Trifluoromethyl, 2,2,2-Trifluoroethyl, Pentafluoroethyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cyclopentylethyl, 2-Methoxyethyl, 2-Ethoxyethyl, Benzyl, 1-Phenylethyl oder 2-Phenylethyl steht;

R^2 für Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, Pentyl, Hexyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Fluoromethyl, Trifluoromethyl, 2,2,2-Trifluoroethyl, Pentafluoroethyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cyclopentylethyl, 2-Methoxyethyl, 2-Ethoxyethyl, Benzyl, 1-Phenylethyl oder 2-Phenylethyl steht;

R^3 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, Pentyl, Hexyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cyclopentylethyl, Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 2-Hydroxyethyl, Aminomethyl, 2-Aminoethyl, Methoxymethyl, 2-Methoxyethyl, 2-Ethoxyethyl, Carboxymethyl, 1-Carboxyethyl, 2-Carboxyethyl, Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylmethyl, 2-Methoxycarbonylethyl, 2-Ethoxycarbonylethyl, Fluoromethyl, Trifluoromethyl, 2,2,2-Trifluoroethyl, Pentafluoroethyl, Hydroxymethoxy, 1-Hydroxyethoxy, 2-Hydroxyethoxy, 3-Hydroxypropyloxy, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, 2-Methyl-2-propenylloxycarbonyl, 3-Methyl-3-butenoxy carbonyl, Cyano, Nitro, Carbamoyl, Formyl, Acetyl, Butyryl, N-Methylcarbamoyl, N-Ethylcarbamoyl, N,N-Dimethylcarbamoyl, N,N-Diethylcarbamoyl, Fluoro, Chlоро, Bromо, Jodo, Amino, Methylamino, Ethylamino, Butylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Dipropylamino, Formamido, Acetamido, Propanamido, Phenyl, Benzyl, 1-Phenylethyl, 2-Phenylethyl oder Benzoyl steht, wobei der Benzol-Ring der letzteren 5 Gruppen gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten trägt, die ausgewählt sind aus Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Chlоро, Bromо, Jodo, Cyano, Trifluoromethyl, Nitro, Hydroxy, Carboxy, Formamido, Acetamido, Propanamido, Formyl, Acetyl, Butyryl, Trifluoromethoxy, 2-Fluoroethoxy, 2,2,2-Trifluoroethoxy, 3,3,3-Trifluoropropoxy, Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Methoxyethyl, 2-Ethoxyethyl, Carbamoyl, N-Methylcarbamoyl, N-Ethylcarbamoyl, N,N-Dimethylcarbamoyl, N,N-Diethylcarbamoyl, Sulfamoyl, N-Methylsulfamoyl, N-Ethylsulfamoyl, N,N-Dimethylsulfamoyl, N,N-Diethylsulfamoyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Methansulfonamido, Ethansulfonamido, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, 1H-Tetrazol-5-yl, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Benzyloxycarbonyl, Benzamido und Benzolsulfonamido, wobei der Benzol-Ring der letzten 6 Gruppen gegebenenfalls einen Fluoro-, Chlоро-, Bromо-, Methyl-, Ethyl-, Methoxy- oder Ethoxy-Substituenten trägt;

R^4 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl steht

oder R^2 und R^3 gemeinsam einen Benzol-Ring vervollständigen, wobei der Benzol-Ring gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten trägt die unabhängig ausgewählt sind aus den oben für R^3 definierten Bedeutungen;

oder R^2 und R^3 gemeinsam eine 1-Propenylen, 2-Propenylen-, 1-Butenylen-, 2-Butenylen-, 3-Butenylen-, Trimethylen-, Tetramethylen-, Pentamethylen-, 1-Oxopropyliden-, 3-Oxopropyliden-, 1-Oxobutyliden- oder 4-Oxobutyliden-Gruppe bilden;

oder R^3 und R^4 gemeinsam eine Brückengruppe A bilden, die ausgewählt ist aus $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ und $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$, wobei die Brückengruppe A gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten trägt, die unabhängig ausgewählt sind aus Methyl, Ethyl, Fluoromethyl, Trifluoromethyl, 2,2,2-Trifluoroethyl, Pentafluoroethyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cyclopentylethyl, 2-Methoxyethyl, 2-Ethoxyethyl, Benzyl, 1-Phenylethyl, 2-Phenylethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Fluoro, Chlоро, Bromо, Jodo, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethox-

ycarbonyl, Propoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, 2-Methyl-2-propenylloxycarbonyl, 3-Methyl-3-butenoxy-carbonyl, Cyano, Nitro, Formyl, Acetyl, Butyryl, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl und Phenylsulfonyl;

A¹ für eine Gruppe der Teilformel IIa, IIb oder IIc steht,
worin

(1) in der Teilformel IIa B¹ für eine direkte Bindung oder Phenylen steht, das gegebenenfalls einen Substituenten trägt, der ausgewählt ist aus Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluoro, Chloro, Bromo, Formyl, Acetyl, Propionyl, Trifluoromethyl, Cyano und Nitro; Ra für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluoro, Chloro, Bromo, Trifluoromethyl, Cyano und Nitro steht; und R⁸ für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Pentyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Trifluoromethyl oder Phenyl steht;

(2) in der Teilformel IIb B² für Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe der Formel —NR⁵— steht, worin R⁵ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl steht; B³ für Phenyl steht, das gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten trägt, die unabhängig ausgewählt sind aus Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluoro, Chloro und Bromo; und Rb und Rc unabhängig ausgewählt sind Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluoro, Chloro und Bromo; und

(3) in der Teilformel IIc, Rd ausgewählt ist aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluoro, Chloro, Bromo, Trifluoromethyl, Cyano und Nitro; X¹ für Wasserstoff, Schwefel oder eine Gruppe der Formel —NR⁶— steht, worin R⁶ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl steht; und X² für Stickstoff oder eine Gruppe der Formel —C(R⁷)= steht, worin R⁷ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Fluoromethyl, Trifluoromethyl, 2,2,2-Trifluoroethyl, Pentfluoroethyl, Carbamoyl, N-Methylcarbamoyl, N-Ethylcarbamoyl, N,N-Dimethylcarbamoyl, N,N-Diethylcarbamoyl, Fluoro, Chloro, Bromo, Jodo, Cyano, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Formyl, Acetyl oder Propionyl steht;

wobei die Phenyl-Ringe von R¹, R² oder R⁸ oder von einem fakultativen Substituenten an der Brückengruppe A unsubstituiert sein kann oder einen oder zwei Substituenten tragen kann, die unabhängig ausgewählt sind aus Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluoro, Chloro, Bromo, Cyano und Trifluoromethyl; sowie die nichtgiftigen Salze davon.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R¹ und R² beide für (1—8C)Alkyl stehen.

4. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 3, worin

R¹ für (1—8C)Alkyl steht;

R² für (1—8C)Alkyl steht;

R³ für Halogeno steht;

R⁴ für Wasserstoff oder (1—4C)Alkyl steht;

oder R² und R³ gemeinsam eine (3—6C)Alkylengruppe bilden;
oder R³ und R⁴ gemeinsam eine Brückengruppe A bilden, die ausgewählt ist aus —CH₂—CH₂—, —CH₂—CH₂—CH₂—, —CO—CH₂—, —CH₂—CO—, —CO—CH₂—CH₂—, —CH₂—CH₂—CO—, —CO—CH=CH— und —CH=CH—CO—, wobei die Brückengruppe A gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten trägt, die unabhängig ausgewählt sind aus (1—4C)Alkyl, substituiertem (1—4C)Alkyl, das einen oder mehrere Fluoro-Substituenten enthält oder einen (3—8C)Cycloalkyl-, (1—4C)Alkoxy- oder Phenyl-Substituenten trägt, (3—8C)Cycloalkyl, (1—4C)Alkoxy, Halogeno, Carboxy, (1—4C)Alkoxycarbonyl, (3—6C)Alkenyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, (1—4C)Alkanoyl, (14C)Alkyl·S(C)_m— [worin m für 0, 1 oder 2 steht] und Phenylsulfonyl;

A¹ für eine Gruppe der Teilformel IIa, IIb oder IIc steht,

worin

(1) in der Teilformel IIa B¹ für eine direkte Bindung oder Phenylen steht, das gegebenenfalls einen Substituenten trägt, der ausgewählt ist (1—4C)Alkyl, (1—4C)Alkoxy, Halogeno, (1—4C)Alkanoyl, Trifluoromethyl, Cyano und Nitro; Ra für Wasserstoff, (1—4C)Alkyl, (1—4C)Alkoxy, Halogeno, Cyano, Trifluoromethyl oder Nitro steht; und Za für 1H-Tetrazol-5-yl, eine Carboxy-Gruppe oder einen in vivo hydrolysierbaren Ester davon, CO·NH·(1H-Tetrazol-5-yl) oder eine Gruppe der Formel —CO·NH·CO₂R⁸ steht, worin R⁸ für (1—6C)Alkyl, (3—8C)Cycloalkyl, Trifluoromethyl oder Phenyl steht;

(2) in der Teilformel IIb B² für Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe der Formel —NR⁵— steht, worin R⁵ für Wasserstoff oder (1—4C)Alkyl steht; Zb eine der oben für Za angegebenen Bedeutungen besitzt; B³ für Phenyl steht, das gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten trägt, die unabhängig ausgewählt sind aus (1—4C)Alkyl, (1—4C)Alkoxy und Halogeno; und Rb und Rc unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, (1—4C)Alkyl, (1—4C)Alkoxy und Halogeno; und

(3) in der Teilformel IIc, Zc für H-Tetrazol-5-yl, eine Carboxy-Gruppe oder einen in vivo hydrolysierbaren Ester davon oder eine Gruppe der Formel CF₃SO₂NH— steht; Rd ausgewählt ist aus Wasserstoff, (1—4C)Alkyl, (1—4C)Alkoxy, Halogeno, Trifluoromethyl, Cyano und Nitro; X¹ für Wasserstoff, Schwefel oder eine Gruppe der Formel —NR⁶— steht, worin R⁶ für Wasserstoff oder (1—4C)Alkyl steht; und X² für Stickstoff oder eine Gruppe der Formel —C(R⁷)= steht, worin R⁷ für Wasserstoff, (1—4C)Alkyl, das gegebenenfalls eine oder mehrere Fluoro-Substituenten trägt, Carbamoyl oder N-Alkyl- oder Di-(N-alkyl)carbamoyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Halogeno, Cyano, (1—4C)Aloxycarbonyl oder (1—4C)Alkanoyl steht;

wobei jeder der Phenyl-Ringe von R¹, R² oder R⁸ oder von einem fakultativen Substituenten an der Brückengruppe A unsubstituiert sein kann oder einen oder zwei Substituenten tragen kann, die unabhängig ausgewählt sind aus (1—4C)Alkyl, (1—4C)Alkoxy, Halogeno, Cyano und Trifluoromethyl; sowie die nichtgiftigen Salze davon.

5. Verbindungen nach Anspruch 3 oder 4, worin R³ für Halogeno steht.

6. Verbindungen nach Anspruch 1, 3 oder 4, worin R² und R³ gemeinsam eine (3—6C)Alkylen-Gruppe

bilden.

7. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 3, worin R³ für Phenyl oder Benzoyl steht, welche Gruppen gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten tragen können, die unabhängig ausgewählt sind aus (1–4C)Alkyl, (1–4C)Alkoxy, Halogeno, Cyano, Trifluoromethyl, Nitro, Hydroxy, Carboxy, (1–4C)Alkanoylamino, (1–4C)Alkanoyl, Fluoro(1–4C)alkoxy, Hydroxy(1–4C)alkyl, (1–4C)Alkoxy(1–4C)alkyl, Carbamoyl, Alkyl- und Dialkylsulfamoyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Sulfamoyl, Alkyl- und Dialkylsulfamoyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, (1–4C)Alkoxy carbonyl, (1–4C)Alkansulfonamido, (14C)Alkyl·S(C)_n—[worin n für 0, 1 oder 2 steht], 1H-Tetrazol-5-yl, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Benzyloxycarbonyl, Benzamido und Benzolsulfonamido, wobei der Benzolring der letzten 6 Gruppen gegebenenfalls einen Halogeno-, (1–4C)Alkyl- oder (1–4C)Alkoxy-Substituenten trägt;

5

sowie die nichtgiftigen Salze davon.

10

8. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 3, worin R³ für Phenyl(1–4C)alkyl steht, das gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten trägt, die unabhängig ausgewählt sind aus (1–4C)Alkyl, (1–4C)Alkoxy, Halogeno, Cyano, Trifluoromethyl, Nitro, Hydroxy, Carboxy, (1–4C)Alkanoylamino, (1–4C)Alkanoyl, Fluoro(1–4C)alkoxy, Hydroxy(1–4C)alkyl, (1–4C)Alkoxy(1–4C)alkyl, Carbamoyl, Alkyl- und Dialkylcarbamoyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Sulfamoyl, Alkyl- und Dialkylsulfamoyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, (1–4C)Alkoxy carbonyl, (1–4C)Alkansulfonamido, (1–4C)Alkyl·S(C)_n—[worin n für 0, 1 oder 2 steht], 1H-Tetrazol-5-yl, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Benzyloxycarbonyl, Benzamido und Benzolsulfonamido, wobei der Benzol-Ring der letzten 6 Gruppen gegebenenfalls einen Halogeno-, (1–4C)Alkyl- oder (1–4C)Alkoxy-Substituenten trägt;

15

sowie die nichtgiftigen Salze davon.

20

9. Verbindungen der Formel I, welche ausgewählt sind aus 2,6-Dimethyl-4-[N-(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl)amino]-pyrimidin,

25

2-Ethyl-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin,

2,6-Dimethyl-5-jodo-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl)amino]-pyrimidin,

2,6-Diethyl-5-jodo-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl)amino]-pyrimidin,

2,4-Diethyl-8-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl)]-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on,

2,4-Diethyl-8-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on,

2,6-Diethyl-5-(4-methylphenyl)-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)methyl)amino]-pyrimidin,

2,6-Diethyl-5-(phenylmethyl)-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)methyl)amino]-pyrimidin;

30

sowie den nichtgiftigen Salzen davon.

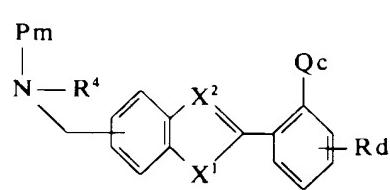
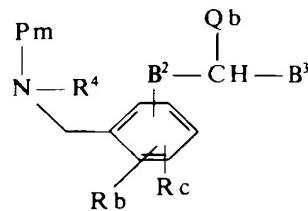
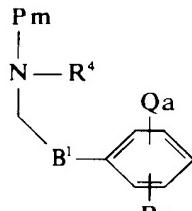
10. Salze nach einem der vorhergehenden Ansprüche, welche ausgewählt sind aus Salzen, die mit Säuren gebildet sind, welche physiologisch zulässige Anionen bilden, und, sofern die Verbindungen der Formel I sauer sind, Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Aluminium- und Ammonium-Salzen sowie Salzen mit organischen Basen, die physiologisch zulässige Kationen liefern.

35

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I oder eines nichtgiftigen Salzes davon nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß

(a) für solche Verbindungen der Formel I, worin A¹ für eine Gruppe der Teilformel IIa, IIb oder IIc steht, worin Za, Zb beziehungsweise Zc für Carboxy stehen, ein Carbonsäure-Derivat der Formel IIIa, IIIb, oder IIIc,

40



45

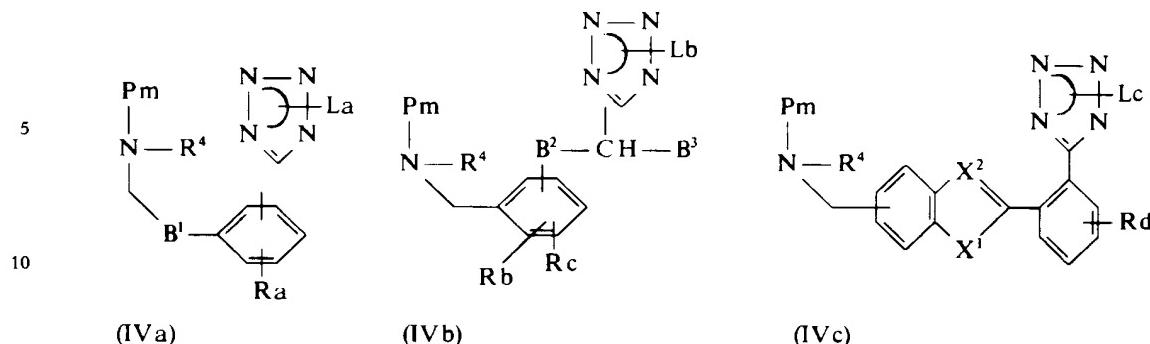
worin Qa, Qb bzw. Qc geschützte Carboxy-Gruppen sind, die aus (1–6C)Alkoxy carbonyl, Phenoxy carbonyl, Benzyloxycarbonyl und Carbamoyl ausgewählt sind, in ein Carboxy-Derivat umgewandelt wird;

55

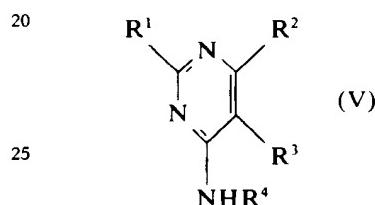
(b) für solche Verbindungen der Formel I, worin A¹ für eine Gruppe der Teilformel IIa, IIb oder IIc steht, worin Za, Zb bzw. Zc für Tetrazolyl stehen, eine Verbindung der Formel IVa, IVb oder IVc

60

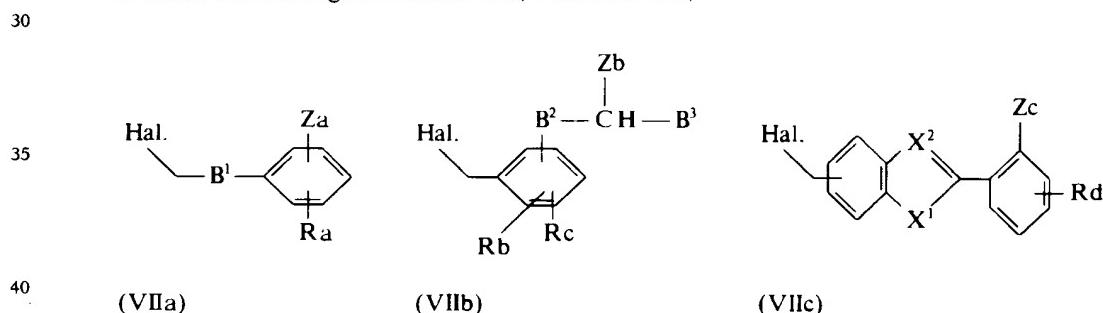
65



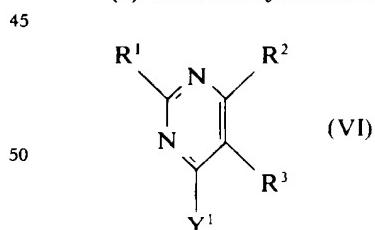
worin La, Lb bzw. Lc für Schutzgruppen stehen, die an einen Stickstoff des Tetrazolyl-Teils gebunden sind,
einer Schutzgruppenabspaltung unterworfen wird;
(c) ein Aminopyrimidin der Formel (V)



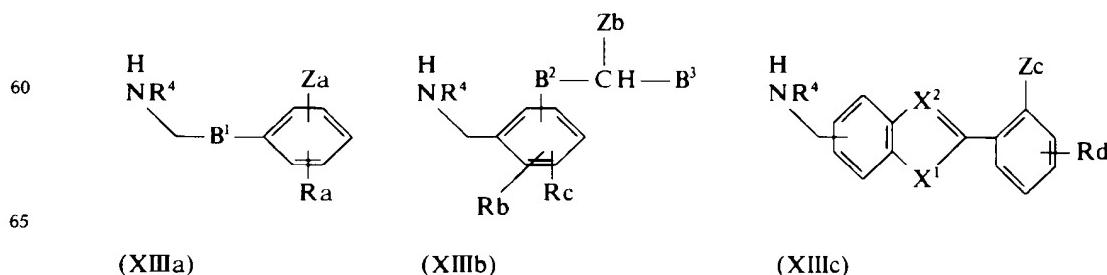
mit einer Verbindung der Formel VIIa, VIIb oder VIIc,



worin Hal. für eine geeignete Austrittsgruppe steht, alkyliert wird;
(d) ein heterocyclisches Derivat der Formel VI,

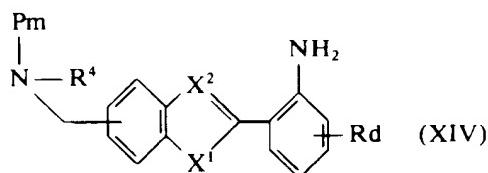


55 worin Y^1 für eine geeignete Austrittsgruppe steht, mit einem Amin der Formel XIIIa, XIIIb oder XIIIc



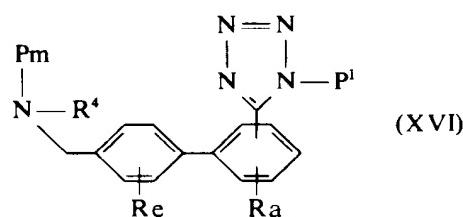
umgesetzt wird;

(e) für solche Verbindungen der Formel I, worin A¹ für eine Gruppe der Teilformel IIc steht, worin Zc für eine Gruppe der Formel CF₃SO₂NH- steht, eine Verbindung der Formel XIV



mit Trifluoromethansulfonsäureanhydrid umgesetzt wird; oder

(f) für solche Verbindungen der Formel I, worin A¹ für eine Gruppe der Teilformel IIa steht, worin Za für Tetrazolyl steht und B¹ für p-Phenylen steht, das gegebenenfalls einen Substituenten trägt, der ausgewählt ist aus (1-4C)Alkyl, (1-4C)Alkoxy, Halogeno, (1-4C)Alkanoyl, Trifluoromethyl, Cyano und Nitro, eine Verbindung der Formel XVI,



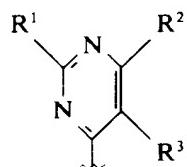
worin P¹ für eine Phenyl-Gruppe mit Elektronenmangel oder eine Pyrimidyl- oder Pyridyl-Gruppe steht; Re für Wasserstoff, (1-4C)Alkyl, (1-4C)Alkoxy, Halogeno, (1-4C)Alkanoyl, Trifluoromethyl, Cyano oder Nitro steht, mit einer Base umgesetzt wird, die ausgewählt ist aus einem Alkalimetallhydroxid, -(1-12C)alkanolat, -(1-12C)alkanthiolat, -phenolat, -thiophenolat oder -diphenylphosphid, worin ein Phenyl-Ring der letzteren drei Gruppen gegebenenfalls eine (1-4C)Alkyl-, (1-4C)Alkoxy- oder Halogeno-Gruppe tragen kann;

worauf,

wenn eine Verbindung der Formel I gewünscht wird, worin Za, Zb oder Zc für -CO-NH-(1H-Tetrazol-5-yl), eine Gruppe der Formel -CO-NH-SO₂R⁸ oder eine Ester-Gruppe steht, eine Carbonsäure der Formel I, worin Za, Zb und Zc für Carboxy steht, (oder ein reaktives Derivat der Säure) mit 5-Aminotetrazol, einem Sulfonamid der Formel NH₂SO₂R⁸ oder einem Salz davon oder einem geeigneten Alkohol oder einem Salz davon umgesetzt wird;

wenn ein nichtgiftiges Salz einer Verbindung der Formel I gewünscht wird, dieses durch Umsetzung mit der entsprechenden Base, die ein physiologisch zulässiges Kation liefert, oder mit der entsprechenden Säure, die ein physiologisch zulässiges Anion liefert, oder durch ein anderes übliches Salzbildungsverfahren erhalten wird; und

wenn eine optisch aktive Form einer Verbindung der Formel I gewünscht wird, eines der oben angegebenen Verfahren (a) bis (e) unter Verwendung eines optisch aktiven Ausgangsmaterials ausgeführt wird oder die racemische Form einer Verbindung der Formel I, worin Za, Zb oder Zc für eine saure Gruppe steht, getrennt wird durch Umsetzung mit einer optisch aktiven Form einer geeigneten organischen Base, anschließende übliche Trennung des so erhaltenen diastereoisomeren Salzgemisches und Freisetzung der gewünschten optisch aktiven Form der Verbindung der Formel I durch eine übliche Behandlung mit Säure; wobei die Gruppe Pm für eine Gruppe der Teilformel



steht, und wobei die allgemeinen Radikale die oben in den Ansprüchen 1 bis 8 angegebenen Bedeutungen besitzen, sofern nichts anderes angegeben ist.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche eine Verbindung der Formel I oder ein nichtgiftiges Salz davon nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zusammen mit einem pharmazeutisch zulässigen Verdünnungs- oder Trägermittel enthält.

60
65

- Leerseite -